



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συστηματική ανασκόπηση μελετών που αφορούν την
διαιτητική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας**

Ελένη Καραπιπέρη

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπον Καθηγητής. Στεφανίδης Ιωάννης. Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής. Ποταμιάνος Σπυρίδων. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής. Μπαργιώτα Αλέξάνδρα. Επίκουρος Καθηγήτρια
Μόνιμη Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας

ΛΑΡΙΣΑ 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



**Systematic literature review of studies on the dietary
management of diabetic nephropathy disease**



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	4
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	8
1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	9
1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	10
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	12
1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	13
1.4 ΝΕΦΡΟΙ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	15
2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ.....	23
2.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ	24
2.2 ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ	28
3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ	30
3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟ.....	32
3.1.1 Αιμοκάθαρση	34
3.1.2 Περιτοναϊκή Κάθαρση.....	36
3.1.3 Μεταμόσχευση Νεφρού.....	36
4 ΣΤΟΧΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ	38
4.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	39
4.1.1 Δίαιτα στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη:	40
4.1.2 Διατροφικές Συστάσεις για μη Αιμοκαθαιρούμενους Ασθενείς	44
4.1.3 Διατροφικές Συστάσεις για Ασθενείς σε Αιμοκάθαρση.....	45
4.1.4 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΛΗΨΗ ΥΓΡΩΝ.....	47
4.2 ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	48
4.2.1 Περιτοναϊκή Κάθαρση και Υποθρεψία.....	49
5 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	51
5.1 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ	52
5.1.1 Αιμοκάθαρση-Πρωτεΐνη-Θνησιμότητα	60
5.2 Γενικά Συμπεράσματα Ανασκόπησης.....	63
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	66

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Αριθμός ατόμων με διαβήτη παγκοσμίως και ανά περιφέρεια το 2017 και το 2045 [20-79 ετών]	11
Εικόνα 2. Πρόβλεψη αύξησης διαβητικών ασθενών μέχρι το 2045	11
Εικόνα 3. Ταξινόμηση τύπων διαβήτη.....	13
Εικόνα 4. Σωματικές εκδηλώσεις επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη	14
Εικόνα 5. Μορφολογία – Ανατομία νεφρών.....	15
Εικόνα 6. Η λευκωματουρία είναι ένας δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου.	17
Εικόνα 7. Στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου.	18
Εικόνα 8. Σχηματική αναπαράσταση της λειτουργίας της αιμοκάθαρσης.	34
Εικόνα 9. Συγκεντρωτικός πίνακας των αποτελεσμάτων των μελετών της μεταανάλυσης των Rughooruth et al. 2015.....	55
Εικόνα 10. Συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεΐνης, υπολογιζόμενης από nPCR (nPNA) και της επιβίωσης σε 53.933 ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση.....	56
Εικόνα 11. Αποτελεσματικότητα των LPD και VLPD με συμπληρώματα σε αμινοξέα ή / και κετο-οξέα.....	58
Εικόνα 12. Το εννοιολογικό μοντέλο για την αιτιολογία και τις συνέπειες της σπατάλης πρωτεϊνικής ενέργειας (PEW) στη χρόνια νεφρική νόσο	60
Εικόνα 13. Διάγραμμα του ρόλου της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες στη διαχείριση της χρόνιας νεφροπάθειας.....	65
Εικόνα 14. Επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών στους νεφρούς	65

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΝ ή ΔΝΦ	Διαβητική Νεφροπάθεια
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΡΣΔ	Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
ΧΝΑ	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΣΒ	Σωματικό Βάρος
ΓΔ	Γλυκαιμικός Δείκτης
ΤΣΧΝΑ	Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας
E.ME.NO	Εθνική Μελέτη Νοσηρότητας και Παραγόντων Κινδύνου
CKD	Chronic kidney disease
GFR	Glomerular Filtration Rate
UAE	Λευκωματίνη ούρων
AGEs	Γλυκοζυλιωμένα προϊόντα
DN	Diabetic Nephropathy
RAAS	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
UKPDS	Βρετανική μελέτη προγνωστικού διαβήτη
SGA	Subjective Global Assessment
ADA	Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία
NICE	Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Πρόνοιας Αριστείας
MUFA	Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
PUFA	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
LPD	Low Protein Diet
VLPD	Very Low Protein Diet
PEW	Protein Energy Wasting
BMI	Body Mass Index
SUA	Serum Uric Acid
ESRD	End-Stage Renal Disease
nPCR	normalized Protein Catabolic Rate

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παγκόσμιο αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας και επιφέρει και άλλες μακροχρόνιες επιπλοκές. Μία πολύ σημαντική επιπλοκή του αποτελεί η διαβητική νεφροπάθεια, η οποία με το πέρασμα του χρόνου μπορεί να καταλήξει σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Το θέμα της μελέτης αυτής επιλέχθηκε λαμβάνοντας υπόψη την πανδημία του σακχαρώδη διαβήτη που συνοδεύεται συνήθως και με άλλες νόσους, όπως στην περίπτωση μας που είναι η διαβητική νεφροπάθεια. Η διατροφή διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου και στην αποφυγή της εξέλιξής της. Για αυτό το λόγο η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία περιλαμβάνει μελέτες που σχετίζονται με τις διατροφικές συστάσεις για την αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας. Το αποτέλεσμα της συγκεκριμένης εργασίας αποσκοπεί στην αξιολόγηση μελετών που σχετίζονται με την διαιτητική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας και ιδιαίτερα με την συνιστώμενη πρωτεϊνική πρόσληψη. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών συμπεραίνουν ότι η καταλληλότερη διαιτητική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας αποτελείται από ένα ισορροπημένο διατροφικό πλάνο με σχετικά περιορισμένη πρωτεϊνική πρόσληψη, μειωμένο προσλαμβανόμενο άλας και χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης.

Λέξεις κλειδιά: διαβητική νεφροπάθεια, διαιτητική αντιμετώπιση, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνική πρόσληψη

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a global cause of morbidity and mortality and causes other long-lasting complications. A very important complication of diabetes mellitus is diabetic nephropathy, which over time may end up in renal end stage disease. The subject of this study was chosen taking into consideration the pandemic of diabetes mellitus, which is usually associated with other diseases, like in this case of which is diabetic nephropathy. Diet plays a very important role in the treatment of the disease and to the discovery of this evolution. For this reason this bachelor's thesis includes studies, related to dietary recommendation to manage diabetic nephropathy. The result of this thesis aims in the evaluation of studies, which are related with dietary confrontation of renal disease and especially with recommended protein intake. The majority of the studies, they conclude that the most appropriate dietary confrontation of the diabetic nephropathy is composed from a balanced diet plan with limited protein intake, limited salt and low saturated fatty acids and cholesterol.

Keywords: diabetic nephropathy, dietary management, diabetes mellitus, chronic kidney disease, protein intake

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ιατρικό πρόβλημα εδώ και 3.500 περίπου χρόνια και περιγράφηκε για πρώτη φορά στον «Πάπυρο Ebers» το 1550 π.Χ.. Επί του παρόντος, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, με ταχεία αύξηση περιστατικών και σε υψηλό ποσοστό συνοδεύεται από παχυσαρκία. Ο συνδυασμός αυτός μπορεί να καταλήξει πολύ επιβλαβής για την υγεία του ανθρώπου, καθώς παραμονεύουν διάφορες μικροαγγειακές επιπλοκές, όπως διαβητική νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, αλλά και μακροαγγειακές επιπλοκές, όπως η στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια και θρομβώσεις περιφερικών αρτηριών των άκρων.

Έχει αρκετά μεγάλο βαθμό δυσκολίας η συμμόρφωση του διαβητικού νεφροπαθή ασθενή στην διατροφή που προβλέπεται για την συγκεκριμένη νόσο, διότι από την πλευρά του σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να δίνεται προσοχή και περιορισμός στους υδατάνθρακες, ενώ από την πλευρά της νεφροπάθειας χρειάζεται προσοχή στις πρωτεΐνες. Οπότε η συνύπαρξη αυτών των δύο ασθενειών, σε συνδυασμό και με τις διατροφικές προτιμήσεις του κάθε ασθενούς παρουσιάζουν δυσχέρεια στην υλοποίηση και εφαρμογή μίας ισορροπημένης διατροφής.

Η Δυσκολία συμμόρφωσης του ασθενούς σε μία περιοριστική διατροφή εφ' όρου ζωής, καθώς και τον δύσκολο συνδυασμό στις διατροφικές του προτιμήσεις λόγω της συνύπαρξης δύο ασθενειών και του σακχαρώδη διαβήτη και της νεφρικής ανεπάρκειας.

1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα ετερογενές σύνδρομο που παρουσιάζει πολυπαραγοντικό χαρακτήρα. Συχνή επιπλοκή του συνδρόμου αυτού αποτελεί η νεφροπάθεια, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί και στους διαβητικούς τύπου 1 και στους διαβητικούς τύπου 2 με εξελισσόμενη πορεία και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι 20 χρόνια μετά τη διάγνωση του διαβήτη, περισσότεροι από 20% των διαβητικών ασθενών εκδηλώνουν σημάδια νεφροπάθειας, η οποία συνήθως εξελίσσεται σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, με αποτέλεσμα να χρειάζεται κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Περίπου το 30% των νεφροπαθειών τελικού σταδίου οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια^[1].

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η κύρια αιτία νεφρικής νόσου σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης και επηρεάζει περίπου το 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι πιο διαδεδομένη στους Αφροαμερικανούς, τους Ασιάτες και τους Αμερικανούς από τους Καυκάσιους. Μεταξύ των ασθενών που άρχισαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, η επίπτωση της διαβητικής νεφροπάθειας διπλασιάστηκε από τα έτη 1991-2001. Σήμερα, ο ρυθμός αύξησης έχει επιβραδυνθεί, πιθανώς λόγω της υιοθέτησης στην κλινική πρακτική αρκετών μέτρων που συμβάλλουν στην έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας, γεγονός που μειώνει την πρόοδο της καθιερωμένης νεφρικής νόσου^[2].

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF)^[3] ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα για το 2014 εκτιμάται στο 7,04%. Επί του παρόντος, περισσότεροι από μισό εκατομμύριο άνθρωποι στην Ελλάδα ζουν με διαβήτη. Η ταχεία αστικοποίηση, η ανθυγιεινή διατροφή και ο καθιστικός τρόπος ζωής έχουν προκαλέσει ιδιαίτερα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας και διαβήτη. Υπάρχει επείγουσα ανάγκη για μεγαλύτερη δράση για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων του διαβήτη και για τη μείωση του συνολικού βάρους του διαβήτη που πλήττει σήμερα περισσότερους από 425 εκατομμύρια ανθρώπους^[3].

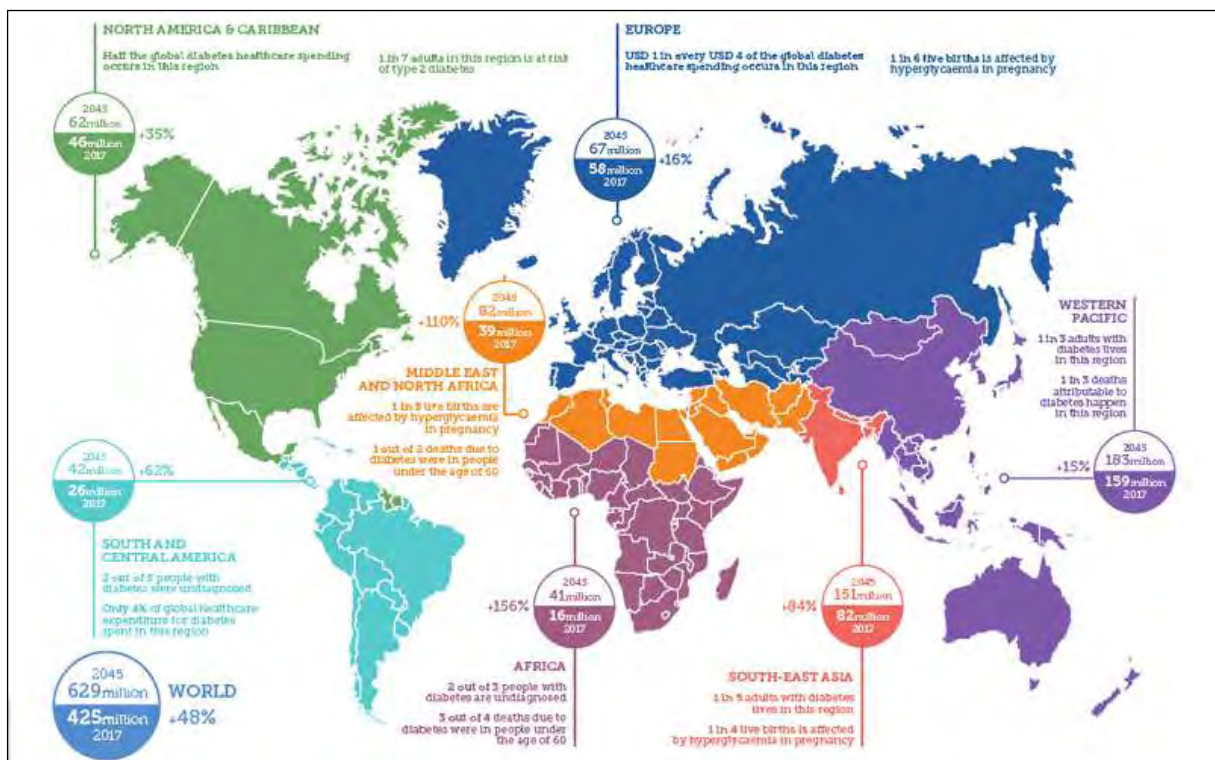
1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα διεθνή στατιστικά στοιχεία ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως ανέρχεται σε 425 εκατομμύρια, από τα οποία περισσότερο από 1 εκατομμύριο είναι παιδιά και έφηβοι που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1^[4] (Εικόνα 1). Με το πέρασμα του χρόνου, ο διαβήτης τύπου 2 εμφανίζεται ολοένα και σε μικρότερες ηλικίες, καθώς και σε νέους και παιδιά. Αναμένεται τα διαβητικά άτομα παγκοσμίως να φτάσουν τα 642 εκατομμύρια το 2040. Ταυτόχρονα, άλλα 352 εκατομμύρια άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη. Δηλαδή 1 στους 11 ενήλικες σήμερα πάσχει από διαβήτη, ενώ το 2040 η αναλογία αυτή αναμένεται να γίνει 1 στους 10^[4] (Εικόνα 2). Στις αναπτυγμένες χώρες υπολογίζεται περίπου ότι το 87% - 91% του συνόλου των διαβητικών ατόμων πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το 7% - 12% από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και το 1% - 3% από άλλους τύπους διαβήτη. Μέχρι σήμερα τα επιδημιολογικά στοιχεία για τον σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα, προσδιόριζαν τους διαβητικούς στο 8%-9% του πληθυσμού (800-900 χιλιάδες), ενώ υπάρχει ένα ποσοστό 3% - 4% του πληθυσμού που δεν γνωρίζει ότι πάσχει από τη νόσο^[4]. Σύμφωνα με τα στοιχεία της επιδημιολογικής έρευνας "Εθνική Μελέτη Νοσηρότητας και Παραγόντων Κινδύνου" (Ε.ΜΕ.ΝΟ) αναφέρεται ότι ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη στην Ελλάδα έχει τετραπλασιαστεί τα τελευταία 30 χρόνια, και ότι ο διαβήτης τύπου 1 αυξάνεται κατά 3% κάθε χρόνο στα παιδιά και στους εφήβους^[5].

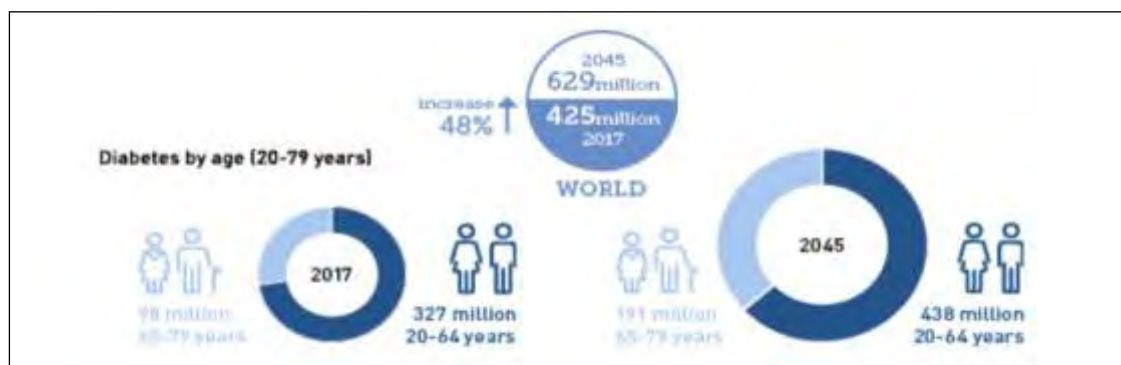
Στα άτομα με διαβήτη τύπου 2, η επίπτωση κάποιου βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας κατά την διάρκεια της ζωής τους φθάνει το 40%. Τα επίσημα επιδημιολογικά δεδομένα των ΗΠΑ αναφέρουν ότι το 2010 η επίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου στον διαβήτη τύπου 2, ανά στάδιο, ήταν: 8,9% για το στάδιο I, 12,8% για το στάδιο II, 19,4% για το στάδιο III και 2,75% για τα στάδια IV και V. Στους διαβητικούς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 η επίπτωσή της είναι συνολικά 25%^[6,7].

Τα άτομα με διαβήτη και κλινική νεφροπάθεια εμφανίζουν 50% υψηλότερες δαπάνες για την υγεία σε σύγκριση με εκείνες με διαβήτη αλλά χωρίς κλινική νεφροπάθεια. Με βάση τα δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο φαίνεται ότι το ένα

πέμπτο των ατόμων με διαβήτη θα αναπτύξει χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες το ποσοστό αυτό είναι περίπου 40%, από το οποίο το 19% θα εμφανίσει σημάδια 3ου ή μεγαλύτερου σταδίου. Συγκεντρωμένα στοιχεία από 54 χώρες αποκαλύπτουν ότι περισσότερο από το 80% των περιπτώσεων νεφρικής νόσου τελικού σταδίου προκαλούνται από διαβήτη, υπέρταση ή συνδυασμό^[8,9]. Το ποσοστό που αποδίδεται στον διαβήτη ποικίλλει από 12 έως 55%. Ο επιπολασμός νεφρικής όσου τελικού σταδίου είναι επίσης έως και 10 φορές υψηλότερος σε άτομα με διαβήτη, όπως ότι σε άτομα χωρίς^[9].



Εικόνα 1. Αριθμός ατόμων με διαβήτη παγκοσμίως και ανά περιφέρεια το 2017 και το 2045 [20-79 ετών]^[4]



Εικόνα 2. Πρόβλεψη αύξησης διαβητικών ασθενών μέχρι το 2045^[4]

1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Η λέξη "σακχαρώδης διαβήτης" είναι ελληνική και προέρχεται από τη λέξη διαβαίνω που σημαίνει αποβολή μεγάλων ποσοτήτων ούρων που περιέχουν σάκχαρο^[10]. Η νόσος οφείλεται σε διαταραχή είτε της έκκρισης είτε της δράσης της ινσουλίνης είτε σε συνδυασμό αυτών των δύο, και έχει ως συνέπεια την πρόκληση σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης. Η χρόνια υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει τον σακχαρώδη διαβήτη προκαλεί βλάβες σε πολλά όργανα και ιδιαίτερα στους νεφρούς, στον αμφιβληστροειδή, στα νεύρα και στις αρτηρίες^[11].

Ο σακχαρώδης διαβήτης ταξινομείται σε διάφορους τύπους^[12] (Εικόνα 3). Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή αλλιώς ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων διαφέρει σε άλλα άτομα είναι ταχύς και σε άλλα βραδύτερος, παρόλο αυτά όλοι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 θα χρειαστούν ινσουλίνη. Τα κύρια συμπτώματα του τύπου αυτού είναι υπεργλυκαιμία, πολυουρία, πολυδιψία και σημαντική απώλεια βάρους.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή αλλιώς μη-ινσουλινοεξαρτώμενος ή διαβήτης των ενηλίκων είναι η συχνότερη μορφή διαβήτη παγκοσμίως. Οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης ή κάποιου βαθμού ινσουλινοαντίσταση. Το 80 % των ασθενών κατά την διάγνωση της ασθένειας είναι παχύσαρκοι ή/και χαρακτηρίζονται από κεντρική κατανομή του σωματικού λίπους^[13]. Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από ισχυρή κληρονομική προδιάθεση, αλλά και από περιβαλλοντικούς παράγοντες που είναι η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας.

Ακόμη υπάρχει και ο διαβήτης της κνήσεως, όπου παρουσιάζεται διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης πρώτη φορά κατά την εγκυμοσύνη και άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη, όπως είναι ο διαβήτης MODY^[11].



Εικόνα 3. Ταξινόμηση τύπων διαβήτη^[11].

1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη πραγματοποιείται με την ύπαρξη των κλασσικών συμπτωμάτων του διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία, ανεξήγητη απώλεια βάρους) και με τυχαία γλυκόζη πλάσματος μεγαλύτερη από 200 mg/dl. Επίσης, όταν η γλυκόζη νηστείας πλάσματος (τουλάχιστον 8 ώρες νηστεία) είναι μεγαλύτερη ή ίση με 126 mg/dl και η γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την χορήγηση 75 g γλυκόζης είναι μεγαλύτερη ή ίση με 200 mg/dl^[10].

Γλυκαιμικοί στόχοι^[10]:

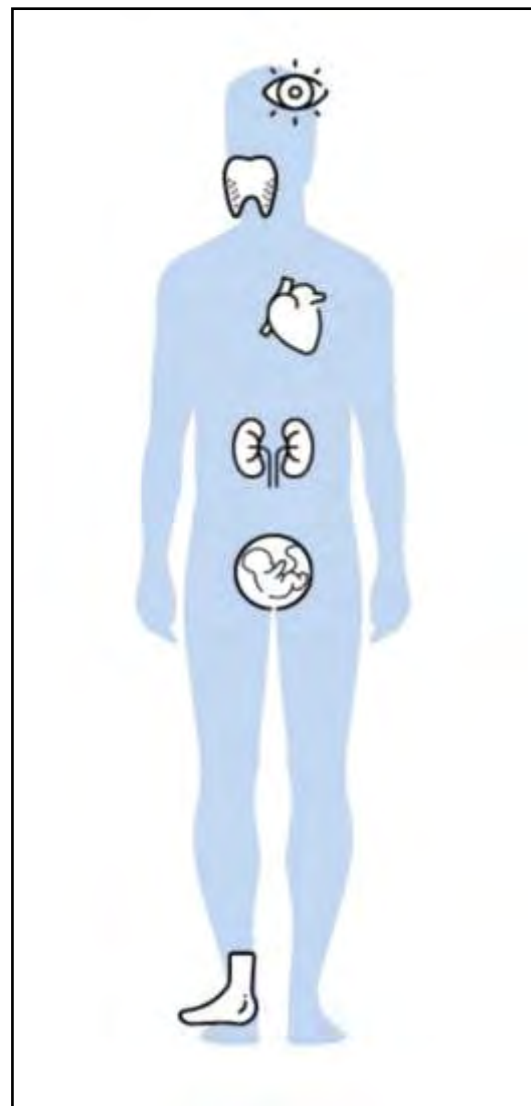
- Επιδιωκόμενος στόχος κατά τη ρύθμιση της γλυκαιμίας στο ΣΔ είναι η επίτευξη και διατήρηση τιμής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c $\leq 7.0\%$
- Για να επιτυγχάνεται τιμή HbA1c $\leq 7.0\%$ πρέπει η γλυκόζη τριχοειδικού αίματος (όπως μετριέται με τους ειδικούς μετρητές), να είναι προγευματικά ≤ 130 mg/dl και μεταγευματικά (2 ώρες μετά τα γεύματα) ≤ 180 mg/dl

- Εάν κατά τη διάγνωση του ΣΔ η τιμή της HbA1c είναι εντός στόχου ($\leq 7.0\%$) επιδίωξη είναι η διατήρησή της σ' αυτό το επίπεδο
- Τιμές HbA1c κατά τη διάγνωση του ΣΔ εντός των φυσιολογικών ορίων, επίσης επιδιώκεται να διατηρηθούν σ' αυτό το επίπεδο
- Πρέπει να επιδιώκεται η επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου ήδη από τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ και η εν συνεχεία διατήρηση της ρύθμισης εντός στόχου για όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα είναι εφικτό.

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζονται συχνά και στους δύο τύπους του και διακρίνονται σε μακροαγγειοπαθητικές και μικροαγγειοπαθητικές^[10] (Εικόνα 4).

Η διαβητική μακροαγγειοπάθεια περιλαμβάνει την κλινική έκφραση της αθηρωμάτωσης στα διαβητικά άτομα, δηλαδή την στεφανιαία νόσο, την περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, την εγκεφαλική νόσο και την υπέρταση^[10] (Εικόνα 4).

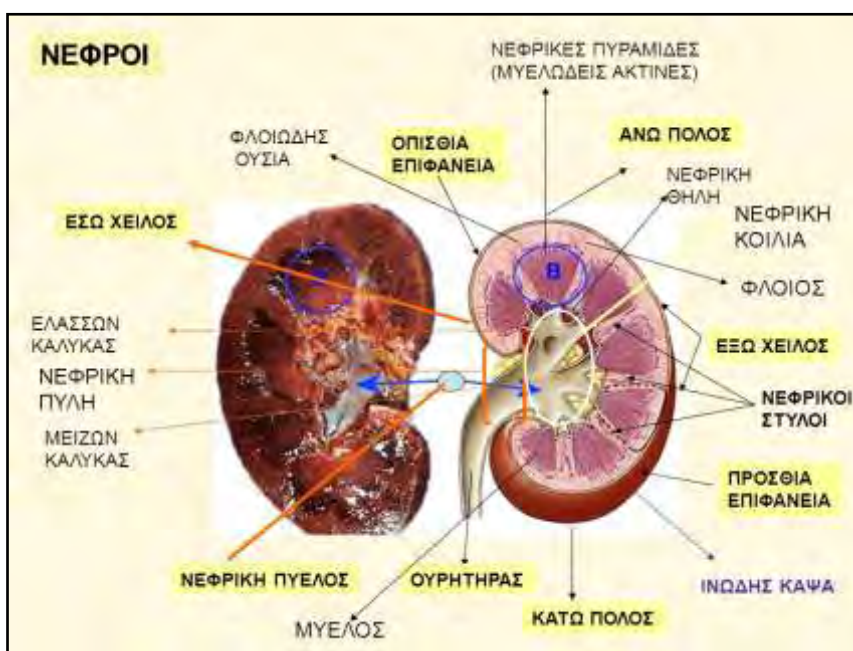
Η διαβητική μικροαγγειοπάθεια περιλαμβάνει την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, την διαβητική νευροπάθεια και την διαβητική νεφροπάθεια που θα ασχοληθούμε ιδιαίτερος σε αυτήν την διπλωματική^[10] (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Σωματικές εκδηλώσεις επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη^[10]

1.4 ΝΕΦΡΟΙ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Οι νεφροί βρίσκονται οπισθοστερνικά, έχουν μήκος 11 εκατοστά και περιβάλλονται από μία μεμβράνη ανελαστικού συνδετικού ιστού (συνοπτική περιγραφή των νεφρών παρουσιάζεται στην εικόνα 5)^[15]. Η βασική λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας. Οι νεφροί παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην διατήρηση του όγκου και της σύστασης διάφορων υγρών του σώματος (ομοιόσταση). Οι τρεις βασικές λειτουργίες του είναι η απεκκριτική-ογκορυθμιστική, η μεταβολική και η ενδοκρινική. Αποτελούν την κύρια ομάδα αποβολής μη πτητικών άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού, όπως η ουρία, το ουρικό οξύ και η κρεατινίνη. Από τους νεφρούς αποβάλλονται πολλά φάρμακα και οι μεταβολίτες τους και γίνεται ο καταβολισμός αρκετών πεπτιδίων και πρωτεϊνών, όπως η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η παραθορμόνη κ.α. Επίσης συμμετέχουν στο ενδοκρινικό σύστημα παράγοντας ορμόνες, ενώ αποτελούν στόχο για ορμόνες που παράγονται σε άλλα όργανα. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ορίζεται η ποσότητα που διηθείται κάθε λεπτό σε όλους τους νεφρώνες και των δύο νεφρών είναι 100-120 ml/min, δηλαδή περίπου 160-180 λίτρα ημερησίως^[10].



Εικόνα 5. Μορφολογία – Ανατομία νεφρών^[15].

Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πραγματοποιείται με την αξιολόγηση διάφορων δεικτών είτε από βιοχημικές εξετάσεις (κρεατινίνη, ουρία, ουρικό οξύ) είτε από τεστ αξιολόγησης νεφρικής λειτουργίας. Όταν οι νεφροί υπολειτουργούν, οι ουσίες οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες θα αποβάλλονταν συσσωρεύονται στο αίμα. Ο νεφρός όμως έχει τη δυνατότητα να διατηρεί φυσιολογικές τιμές των βιοχημικών δεικτών ακόμη και όταν έχει χάσει περίπου το 50% της λειτουργικότητας του.

Εκτός των απεικονιστικών (υπέρηχος, πυελογραφία, ακτινογραφία, αξονική/μαγνητική τομογραφία) και επεμβατικών (βιοψία) εξετάσεων, που δίνουν εκτεταμένες πληροφορίες επί υποψίας νεφρικής βλάβης, η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας γίνεται με τον προσδιορισμό στο αίμα των επιπέδων κρεατινίνης, ουρίας και ουρικού οξέος, ουσίες που ως αζωτούχα παραπροϊόντα του μεταβολισμού αναμένεται φυσιολογικά να αποβάλλονται από τα ούρα, αλλά σε συνθήκες υπολειτουργίας ή δυσλειτουργίας των νεφρών συσσωρεύονται στο αίμα^[16].

Βιοχημικοί έλεγχοι^[17]:

- Ουρία (17-55 mg/dL): Η ουρία είναι το κυριότερο τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πρωτεϊνών. Η παραγωγή της υποδηλώνει τη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών και τον ρυθμό καταβολισμού των πρωτεϊνών. Σε περιπτώσεις νεφροπάθειας και αφυδάτωσης η τιμή της ουρίας εμφανίζεται αυξημένη.
- Κρεατινίνη (0,6-1,3 mg/dL): Η κρεατινίνη είναι υποπροϊόν της διάσπασης της μυϊκής φωσφορικής κρεατίνης. Παράγεται σε ποσότητα εξαρτώμενη από τη μυϊκή μάζα του ατόμου και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Όταν η τιμή της κρεατινίνης είναι αυξημένη σχετίζεται με νεφροπάθειες, μυϊκή νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αφυδάτωση και καταπληξία, ενώ όταν η τιμή της είναι μειωμένη παρατηρείται σε άτομα με μικρό ανάστημα, μειωμένη μυϊκή μάζα ή ανεπαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών. Η εξέταση της κρεατινίνης είναι πιο ευαίσθητος δείκτης από την ουρία και διαπιστώνει την διαταραχή στην νεφρική λειτουργία.

- Ουρικό οξύ (2-7 mg/dL): Το ουρικό οξύ σχηματίζεται από τη διάσπαση των νουκλεϊκών οξέων και είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών. Η μέτρηση του στο αίμα γίνεται, κυρίως, για την εκτίμηση της νεφρικής ανεπάρκειας και της ουρικής αρθρίτιδας. Σε περιπτώσεις αφυδάτωσης, αστίας ή αιμολυτικής αναιμίας παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος.

Ο πιο κατάλληλος δείκτης για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι ο υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) (Glomerular Filtration Rate–GFR), ο οποίος αντικατοπτρίζει τη λειτουργική νεφρική μάζα, άρα και το συνολικό επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας. Για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου ΡΣΔ έχουν αναπτυχθεί διάφορες εξισώσεις, από τις οποίες οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες είναι η εξίσωση που προέκυψε από τη μελέτη «Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study»^[17], καθώς και η εξίσωση των Cockcroft-Gault^[18]. Όταν η τιμή του ΡΣΔ είναι μικρότερη από 60 mL/min/1,73m², με ή χωρίς την ύπαρξη νεφρικής βλάβης, τότε διαγιγνώσκεται η χρόνια νεφρική νόσος (Εικόνα 6).

Συχνότητα παρακολούθησης (φορές ανά έτος) του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων				Κατηγορίες λευκωματουρίας		
				A1	A2	A3
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Κατηγορίες GFR (ml/min/1,73m ²) Περίγραφή και εύρος	G1	Φυσιολογικός ή υψηλός	≥90	1 αν ΧΝΝ	1	2
	G2	Ελαφρά ελαττωμένος	60-89	1 αν ΧΝΝ	1	2
	G3a	Ελαφρά έως μέτρια ελαττωμένος	45-59	1	2	3
	G3b	Μέτρια έως σοβαρά ελαττωμένος	30-44	2	3	3
	G4	Σοβαρά ελαττωμένος	15-29	3	3	4+
	G5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15	4+	4+	4+

Εικόνα 6. Η λευκωματουρία είναι ένας δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου και θα πρέπει να παρακολουθείται, σύμφωνα με τις οδηγίες, για την ενδεχόμενη εξέλιξή της, αλλά και τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής νόσου, ιδίως εάν το σάκχαρο, τα λιπίδια και η αρτηριακή πίεση είναι εντός των θεραπευτικών στόχων.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ταχεία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και κατακράτηση των αζωτούχων προϊόντων του καταβολισμού. Το σύνδρομο αυτό είναι ασυμπτωματικό και διαγιγνώσκεται από τη διαπίστωση αυξημένων συγκρενωτρόσεων ουρίας αίματος και κρεατινίνης ορού στον βιοχημικό έλεγχο. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια ταξινομείται σε προνεφρική, νεφροπαρεγχυματική και μετανεφρική^[19].

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) δηλώνει μη αναστρέψιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σχετίζεται με μόνιμη καταστροφή και απώλεια νεφρώνων. Οι συχνότερες αιτίες χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (περίπου το 40%), υπέρταση, σπειραματοπάθειες, διάμεσες νεφροπάθειες και πολυκυστική νόσος. Με την εγκατάσταση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω μόνιμης απώλειας νεφρώνων, οι εναπομείναντες νεφρώνες αναγκάζονται να υπερτραφούν και να υπερλειτουργούν. Η χρόνια νεφρική νόσος επιδρά αρνητικά στην παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας και αυξάνει την αντίσταση των οργάνων στόχων της ινσουλίνης με συνέπεια την περαιτέρω διέγερση του παγκρέατος για έκκριση ινσουλίνης. Το αποτέλεσμα αυτών των μηχανισμών είναι οι χρόνιοι νεφροπαθείς να είναι υπερινσουλιναιμικοί με μειωμένες ανάγκες για εξωγενή ινσουλίνη και αυτόματη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη προιούσης της νεφρικής ανεπάρκειας^[20] (Εικόνα 7).

Στάδιο	Περιγραφή	ΣΔ (ml/min/1,73m ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογική ή ↑ ΣΔ	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ ΣΔ	60-89
3 ^α	Μέτρια ↓ ΣΔ	59-45
3 ^β		44-30
4	Σοβαρή ↓ ΣΔ	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15 ή εξωνεφρική κάθαρση

Εικόνα 7. Στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου^[20].

Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας επιφέρει διάφορες μεταβολικές δυσλειτουργίες στον οργανισμό, όπως^[21]:

- Διαταραχή του ισοζυγίου του νατρίου και μεταβολή του όγκου του εξωκυττάριου υγρού. Κατά την ΧΝΑ παρουσιάζεται μειωμένη απεκκριτική ικανότητα από τους νεφρούς εξαιτίας της απώλειας μεγάλου αριθμού λειτουργικών νεφρώνων. Λόγω της μειωμένης αποβολής του νατρίου και του νερού, τα προϊόντα αυτά καταλήγουν να συσσωρεύονται στο αίμα. Όταν συνεχίζεται η υπέρμετρη πρόσληψη νατρίου από το διαιτολόγιο, τότε προκύπτουν φαινόμενα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρτασης, ασκίτη και οιδημάτων, ενώ όταν καταναλώνεται μεγάλη ποσότητα νερού παρουσιάζεται υπονατρίαζία, περιφερικό οίδημα και αύξηση του σωματικού βάρους. Ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού ρυθμίζεται με κατάλληλες διατροφικές συστάσεις και με τη χρήση διουρητικών ή με την αιμοκάθαρση.
- Διαταραχή του ισοζυγίου του καλίου. Σε ασθενείς με ΡΣΔ μικρότερο από 5 ml/ λεπτό το ισοζύγιο του καλίου διαταράσσεται λόγω της υπολειτουργίας ή μη λειτουργίας του μηχανισμού εξισορρόπησης του καλίου στο αίμα που εξαρτάται από τη δράση της αλδοστερόνης με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας. Η κατανάλωση τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο και η χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών και φαρμάκων που επηρεάζουν την απέκκριση του καλίου μπορεί να οδηγήσουν σε επικίνδυνη υπερκαλιαιμία.

Η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη στους νεφροπαθείς μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας. Σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται το σύνδρομο του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού (σύνδρομο νεφρικής σωληναριακής οξέωσης τύπου IV). Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή παραγωγή ρενίνης, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της αγγειοτενσίνης II και επομένως και της έκκρισης της αλδοστερόνης. Η μείωση του ΡΣΔ ακόμα και όταν είναι μεγαλύτερος από 5 ml/ λεπτό συνεπάγεται αδυναμία απέκκρισης του πλεονάζοντος καλίου και εμφάνιση υπερκαλιαιμίας^[22].

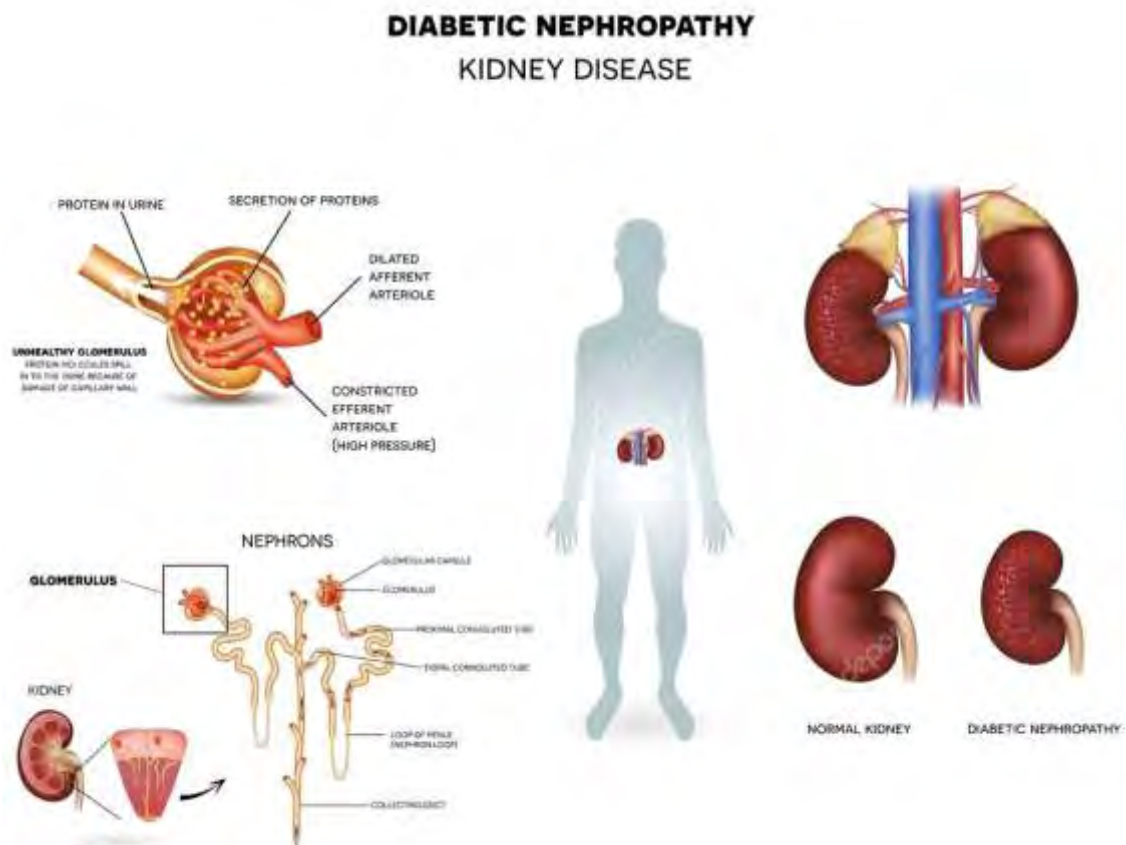
- Μεταβολική οξέωση. Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη ΧΝΑ έχει ως αποτέλεσμα να περιορίζεται η ικανότητα αποβολής οξέων μέσω της διούρησης, οπότε αυτά συσσωρεύονται στα υγρά του σώματος. Η ελαττωμένη πειραματική διήθηση δεν επιτρέπει τη φυσιολογική απέκκριση των φωσφορικών και των NH_4^+ , γεγονός που επιφέρει την ελάττωση του ποσού των διττανθρακικών που αποδίδονται πίσω στα υγρά του σώματος και με αυτόν τον τρόπο η ΧΝΑ μπορεί να οδηγήσει σε βαριά μεταβολική οξέωση.
- Διαταραχές του μεταβολισμού των οστών. Η εκτεταμένη απώλεια νεφρώνων συνεπάγεται ελάττωση της βιοσυνθετικής ικανότητας της 1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλης. Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση της 1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλης στο αίμα μειώνεται, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται και η απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο. Η υποασβεστιαμία που προκαλείται συνοδεύεται από ενεργοποίηση της παραθορμόνης και κινητοποίηση του ασβεστίου των οστών, γεγονός που με την πάροδο του χρόνου μπορεί να οδηγήσει σε οστεοδυστροφία. Συγχρόνως, η μείωση της απεκκριτικής ικανότητας των νεφρών οδηγεί σε συσσώρευση μεταβολικών προϊόντων και φωσφόρου. Η υπερφωσφαταιμία επιφέρει την υποασβεστιαμία, η οποία οδηγεί σε οστεοσκλήρυνση ή ινώδη οστεΐτιδα. Αντίθετα, η χρόνια μεταβολική οξέωση καταλήγει σε οστεοπόρωση και οστική απασβέστωση, καθώς προκαλεί καταστροφή των ρυθμιστικών διαλυμάτων του οστού.
- Διαταραχές καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος. Η κατακράτηση νερού και νατρίου προκαλεί την εμφάνιση υπέρτασης. Οι τοξίνες που συγκεντρώνονται στο αίμα κατά την ουραιμία μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή στο περικάρδιο (περικαρδίτιδα). Ωστόσο η έγκαιρη έναρξη της αιμοκάθαρσης και η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δρουν καθοριστικά για την αποφυγή αυτής της επιπλοκής. Η χρόνια αιμοκάθαρση συνοδεύεται από την εμφάνιση αρτηριοσκλήρυνσης που εξελίσσεται ταχέως και επιφέρει διάφορες επιπλοκές, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αγγειοπάθεια. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου στην περίπτωση αυτή είναι η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και η εναπόθεση ασβεστίου στις βαλβίδες.

- Διαταραχές του αίματος. Οι διαταραχές του αίματος που παρουσιάζονται στη ΧΝΑ αφορούν τον αριθμό των ερυθροκυττάρων, τη λειτουργικότητα των λευκοκυττάρων και τους παράγοντες πήξης. Οι ασθενείς με ΧΝΑ αντιμετωπίζουν διαταραχές αιμόστασης και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχουν μεγαλύτερες απώλειες αίματος σε χειρουργικές επεμβάσεις. Η τοξική επίπτωση της ουραιμίας εμφανίζεται και στο αίμα. Οι τοξικοί μεταβολίτες που συσσωρεύονται καταστέλλουν τα λευκά αιμοσφαίρια και ιδίως τα λεμφοκύτταρα και αυτός είναι ο λόγος όπου οι ασθενείς με ΧΝΑ είναι πιο ευαίσθητοι σε λοιμώξεις.

Ακόμη, η ΧΝΑ μπορεί να προκαλέσει νευρομυϊκές διαταραχές στις οποίες περιλαμβάνονται διαταραχές ύπνου, αδυναμία συγκέντρωσης και νευρομυϊκή ευερεθιστότητα. Ακόμα μπορεί να εμφανισθεί και περιφερική νευροπάθεια. Επίσης σχετίζεται με γαστρεντερικές διαταραχές, όπου η κύρια θεωρείται το πεπτικό έλκος. Άλλες επιπλοκές είναι η ανορεξία, η ναυτία, ο εμετός, ο λόξυγκας, η εκκολπωματίτιδα και η ουραιμική γαστρεντερίτιδα. Επιπλέον προκαλεί ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές. Πολλές γυναίκες με ΧΝΑ παρουσιάζουν αμηνόρροια και οι ουραμικοί άνδρες έχουν χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και συχνά πάσχουν από ανικανότητα και ολιγοσπερμία. Η αιμοκάθαρση μπορεί να επαναφέρει την έμμηνο ρύση σε φυσιολογικά πλαίσια. Όσο αφορά τις μεταβολικές διαταραχές, οι νεφροί δεν συμμετέχουν στη διάσπαση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα αυτή να παραμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο αίμα και να καθιστά ευκολότερη τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Παράλληλα στην ΧΝΑ παρουσιάζονται και διαταραχές δέρματος, όπως σε περίπτωση αναιμίας το χρώμα του δέρματος μπορεί να γίνει ωχρο, ενώ μπορεί να αποκτήσει και φαιά χρώση λόγω της αιμοχρωμάτωσης που προκαλείται από τις συχνές μεταγγίσεις^[23, 24, 25].

Οι αιτίες τελικού σταδίου ΧΝΑ^[24]

ΑΙΤΙΑ ΧΝΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΤΕΛΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ ΧΝΑ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	28%
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	25%
ΣΠΕΙΡΑΜΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ	21%
ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	4%
ΑΛΛΑ/ΑΓΝΩΣΤΑ	22%



Διαβητική Νεφροπάθεια από Mayo Clinic, Chronic kidney disease, 2018.

2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι μία από τις πιο συχνές επιπλοκές του ΣΔ. Το 2011 αποτέλεσε τη βασική αιτία νεφρικής δυσλειτουργίας για περίπου 44% του συνόλου των νεφροπαθών. Την ίδια χρονιά 49.677 άτομα όλων των ηλικιών ξεκίνησαν θεραπεία για νεφρική δυσλειτουργία εξαιτίας του ΣΔ^[26]. Σε μεγάλες ερευνητικές μελέτες διερευνάται ο ρόλος της διατροφής στην τριτογενή πρόληψη του ΣΔ, δηλαδή στην πρόληψη των επιπλοκών της νόσου. Όσον αφορά την διαβητική νεφροπάθεια, η καλή γλυκαιμική ρύθμιση και η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης εντός υγιών ορίων αποτελούν τον θεμέλιο λίθο της πρόληψης. Επίσης, η απόκτηση και διατήρηση υγιούς βάρους, η ρύθμιση των λιπιδίων του αίματος και η διακοπή του καπνίσματος αποτελούν απαραίτητα μέτρα πρόληψης της νόσου. Η πρόγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας έχει βελτιωθεί και η μέση επιβίωση μετά την έναρξη της έκδηλης νεφροπάθειας έχει αυξηθεί από τα 6 χρόνια που ήταν στο παρελθόν, στα 15 χρόνια^[27].

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η κύρια αιτία νεφρικής νόσου σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης και επηρεάζει περίπου το 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Η ασθένεια αυτή αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου, κυρίως από καρδιαγγειακά αίτια, και ορίζεται από αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα, απουσία άλλων νεφρικών νόσων.

Το 25-45% των διαβητικών ασθενών θα εμφανίσουν στη ζωή τους έστω και μία νεφρολογική διαταραχή. Ένα ποσοστό επιπλέον του παραπάνω συνόλου (20-30%) έχει μικρολευκωματινουρία^[28]. Όταν εμφανισθεί μακρολευκωματινουρία αναμένεται πτώση του ΡΣΔ περίπου κατά 10% ετησίως και προβλέπεται ο ασθενής να καταλήξει στο τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας μέσα σε 7 χρόνια. Σε διαβητικούς τύπου 1, από αυτούς που θα εμφανίσουν νεφροπάθεια(40%), το 50% θα εμφανίσει τελικού σταδίου μέσα σε 10 χρόνια και το 75% μέσα σε 20 χρόνια χωρίς καμία ιατρική παρέμβαση^[29]. Η συχνότητα της διαβητικής νεφροπάθειας αυξάνει με τη πρόοδο του χρόνου ως αιτία ΧΝΑ τελικού σταδίου λόγω:

- αύξησης του ποσοστού των διαβητικών τύπου 2 (αύξηση συχνότητας μεταβολικού συνδρόμου)

- αύξησης της διάρκειας ζωής των διαβητικών^[30].

Σήμερα το 50% των αιμοκαθαρόμενων ασθενών στον κόσμο αποδίδεται στον διαβήτη. Στην Αφρική, την Ευρώπη, την Ινδία, τη Νότια Αμερική και στις ΗΠΑ, ο διαβήτης είναι η διαταραχή που ευθύνεται συχνότερα από κάθε άλλη αιτία νεφροπάθειας για τελικό στάδιο ΧΝΑ^[31, 32].

Οι αιτίες νεφρικής βλάβης στον διαβήτη είναι η αρτηριακή υπέρταση, λόγω της υπερδιήθησης, η λευκωματινουρία, η υπεργλυκαιμία, η υπερχοληστερολαιμία, η αυξημένη πρωτεϊνική πρόσληψη και οι γενετικοί παράγοντες^[33]. Η έκδηλη λευκωματουρία θέτει τη σφραγίδα της διαβητικής νεφροπάθειας και συνοδεύεται πάντα από οίδημα και υπέρταση, καθώς μαζί με την αύξηση της κρεατινίνης του ορού αποδίδονται στη μείωση της νεφρικής λειτουργίας (στάδιο VI και V).

2.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Ο ΣΔ είναι η πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Όλα τα στάδια της ΔΝ συνδυάζονται με σημαντική αύξηση της καρδιοαγγειακής θνησιμότητας. Κύριοι παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝ είναι η υπεργλυκαιμία και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σημαντικό ποσοστό ασθενών (20-30%), κατά τη διαδρομή του Σακχαρώδους Διαβήτη, τόσο του τύπου 1, όσο και του τύπου 2, εμφανίζει Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝΦ)^[34]. Η κλινική έναρξη της ΔΝΦ σηματοδοτείται από την αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, μικρής στην αρχή (μικρολευκωματινουρία), η οποία όμως είναι ενδεχόμενο να εξελιχθεί περαιτέρω σε λευκωματουρία, που μπορεί να φτάσει σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης εκτιμάται καλύτερα με τον υπολογισμό του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης σε δείγμα πρωινών ούρων παρά με τη μέτρηση μόνο της λευκωματίνης σε συλλογή ούρων 24ώρου. Η λευκωματουρία (αύξηση του λόγου πάνω από 300 mg/g) μπορεί να ανιχνευθεί ποιοτικά με ειδικές ταινίες σε δείγμα πρωινών ούρων. Ο διαχωρισμός του βαθμού της αύξησης της απέκκρισης λευκωματίνης σε μικρολευκωματινουρία και

λευκωματουρία βοηθά στην κλινική πράξη για τον καθορισμό της θεραπείας και της πρόγνωσης^[35].

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης και σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η διαβητική νεφροπάθεια έχει καθοριστεί κλασσικά από την παρουσία πρωτεϊνουρίας μεγαλύτερης 0,5 g / 24 h. Αυτό το στάδιο έχει αναφερθεί ως εμφανής νεφροπάθεια, κλινική νεφροπάθεια, πρωτεϊνουρία ή μακροαλβουμινουρία^[36]. Στις αρχές της δεκαετίας του 1980, σπερματικές μελέτες από την Ευρώπη αποκάλυψαν ότι μικρές ποσότητες λευκωματίνης στα ούρα, που συνήθως δεν ανιχνεύθηκαν με συμβατικές μεθόδους, ήταν προγνωστικές για την μεταγενέστερη ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και τύπου 2. Αυτό το στάδιο νεφρικής εμπλοκής ονομάστηκε μικρολευκωματινουρία ή αρχική νεφροπάθεια^[36].

Η διαβητική νεφροπάθεια κατηγοριοποιείται στα στάδια: μικρολευκωματινουρία ($\text{UAE} > 20 \mu\text{g} / \text{min}$ και $\leq 199 \mu\text{g} / \text{min}$) και μακροαλβουμινουρία ($\text{UAE} \geq 200 \mu\text{g} / \text{min}$). Η υπεργλυκαιμία, τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και η γενετική προδιάθεση αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας. Τα αυξημένα λιπίδια ορού, οι συνήθειες καπνίσματος, καθώς και η ποσότητα και η προέλευση της διαιτητικής πρωτεΐνης παίζουν διαδραματικό ρόλο ως παράγοντες κινδύνου^[37]. Ο έλεγχος της μικροαλβουμινουρίας πρέπει να διεξάγεται ετησίως, ξεκινώντας 5 χρόνια μετά τη διάγνωση στον διαβήτη τύπου 1 ή νωρίτερα, παρουσία εφηβείας ή ασθενούς μεταβολικού ελέγχου. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, θα πρέπει να διενεργείται διαγνωστικός έλεγχος κατά τη διάγνωση και ετησίως^[38]. Οι ασθενείς με μικρο- και μακροαλβουμινουρία θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση σχετικά με την παρουσία συσχετίσεων, ιδιαίτερα της αμφιβληστροειδοπάθειας και της μακροαγγειακής νόσου. Η επίτευξη του καλύτερου μεταβολικού ελέγχου ($\text{HbA1c} < 7\%$), η θεραπεία της υπέρτασης και η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας είναι αποτελεσματικές στρατηγικές για την πρόληψη της ανάπτυξης μικρολευκωματινουρίας, στην καθυστέρηση της εξέλιξης σε πιο προχωρημένα στάδια της νεφροπάθειας και στη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2^[39].

Στην διαβητική νεφροπάθεια η ένδειξη της έναρξης της προσβολής των νεφρών και υπερλειτουργίας τους εκφράζεται με εμφάνιση αρχικά μικροαλβουμινουρίας και στη συνέχεια λευκωματινουρίας, τουλάχιστον 300 mg/ημέρα, οπότε και η κρεατινίνη ορού είναι συνήθως στα επίπεδα του 1,5mg/dl και η εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας μέχρι το τελικό στάδιο κυμαίνεται στα 5 έτη^[40].

Η διαβητική νεφροπάθεια κατηγοριοποιήθηκε σε στάδια με βάση τις τιμές έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα (UAE): μικρολευκωματινουρία και μακροαλβουμινουρία. Οι τιμές αποκοπής υιοθετήθηκαν από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη^[9] (χρονική, 24ωρη και επιτόπου συλλογή ούρων) για τη διάγνωση της μικρο- και μακροαλβουμινουρίας, καθώς και για τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά κάθε φάσης. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας και καρδιαγγειακής νόσου ξεκινά όταν η λευκωματίνη στα ούρα βρίσκεται ακόμη εντός των φυσιολογικών τιμών αλβουμινουρίας. Η πρόοδος στη μικρο- ή μακροαλβουμινουρία ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με αρχικά επίπεδα λευκωματίνης ούρων πάνω από τη διάμεση τιμή (2,5 mg / 24 ώρες). Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης, ο κίνδυνος διαβητικής νεφροπάθειας ήταν 29 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με τιμές λευκωματίνης > 10 μg / min. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Αυτό ευνοεί την ιδέα ότι ο κίνδυνος που συνδέεται με τις τιμές λευκωματίνης ούρων είναι συνεχής, όπως συμβαίνει με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Παρόλο που η μικρολευκωματινουρία έχει θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για τη μακρολευκωματινουρία, δεν προβαίνουν όλοι οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο και κάποιοι από αυτούς μπορεί να υποχωρήσουν σε φυσιολογική αλβουμινουρία. Οι αρχικές μελέτες στη δεκαετία του 1980 έδειξαν ότι περίπου το 80% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και μικροαλβουμινουρία, προχώρησαν στην πρωτεϊνουρία σε διάστημα 6-14 ετών. Σε πιο πρόσφατες μελέτες, μόνο το 30-45% των μικροαλβουμινουρικών ασθενών έχουν εξελιχθεί σε πρωτεϊνουρία σε διάστημα 10 ετών^[39], ίσως λόγω πιο εντατικών στρατηγικών ελέγχου της γλυκαιμικής και αρτηριακής πίεσης. Μία πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με μικρολευκωματινουρία ανέφερε μείωση στο 50% ή και περισσότερο στο 56% των ασθενών. Αυτή η μείωση σχετίζεται κυρίως με τη βραχεία διάρκεια της μικροαλβουμινουρίας, HbA1c <8%, συστολική αρτηριακή πίεση <115 mmHg και

ευνοϊκό λιπιδικό προφίλ (ολική χοληστερόλη <198 mg / dl και τριγλυκερίδια <145 mg / dl)^[41].

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας. Η εξέλιξη της νεφροπάθειας διακρίνεται σε 5 στάδια, όπου τα δύο πρώτα στάδια χαρακτηρίζονται από αύξηση της πειραματικής διήθησης και αύξηση των διαστάσεων των νεφρών. Το τρίτο στάδιο χαρακτηρίζεται από μικρολευκωματινουρία, δηλαδή απώλεια στα ούρα μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης. Η κλινική σημασία της μικρολευκωματινουρίας είναι ότι στα άτομα με διαβήτη τύπου 1 αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για μετάπτωση στο επόμενο στάδιο της νεφροπάθειας, ενώ για τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου αυξημένης θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια. Η αντιμετώπιση του σταδίου αυτού συνίσταται στην άριστη ρύθμιση του διαβήτη και της αρτηριακής πίεσης. Το τέταρτο στάδιο χαρακτηρίζεται από σταθερή απώλεια λευκωματίνης >300 mg /24h και ο ρυθμός έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας είναι συνεχής. Στο στάδιο αυτό συνυπάρχει σταθερά υπέρταση και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών έχει αμφιβληστροειδοπάθεια. Η θεραπεία περιλαμβάνει άριστη ρύθμιση του διαβήτη, της αρτηριακής πίεσης και μείωση των προσλαμβανόμενων πρωτεϊνών. Το πέμπτο στάδιο, όπου είναι το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου απαιτείται ένταξη σε πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας όταν η κρεατινίνη του ορού είναι 5-6 mg/dl ^[41].

Η διαβητική νεφροπάθεια μπορεί να προληφθεί με τη ρύθμιση του σακχάρου, δηλαδή η προγευματική γλυκόζη ορού πρέπει να κυμαίνεται από 90-130 mg/dl, η HbA1c να είναι μικρότερη από 7% και η μέγιστη μεταγευματική γλυκόζη ορού να είναι μικρότερη από 180 mg/dl^[42].

Τα γλυκοζυλιωμένα προϊόντα σχηματίζονται όταν η γλυκόζη συνδέεται μη αναστρέψιμα με λευκώματα (AGEs). Αυτά αποβάλλονται μέσω των νεφρών, οπότε με την ύπαρξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, τα επίπεδά τους αυξάνονται στους ιστούς και στο αίμα και δεν ελαττώνονται με την αιμοκάθαρση. Τα AGEs ευθύνονται για την επιτάχυνση του ρυθμού εμφάνισης της αμφιβληστροειδοπάθειας, της νευροπάθειας και της μακροαγγειοπάθειας^[43].

2.2 ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η υπέρταση είναι διπλάσια σε ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό με μέση αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά 5-8% ετησίως σε άτομα με εμφανή νεφροπάθεια, κατάσταση που επηρεάζει το 35% των ατόμων τύπου 1 και το 25% των ασθενών τύπου 2^[44]. Τα χαρακτηριστικά και το ιστορικό της υπέρτασης ποικίλλουν ανάλογα με τους υποτύπους του διαβήτη. Μεταξύ των ασθενών τύπου 1 η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης αυξάνεται σε συνδυασμό με αυτή της λευκωματινουρίας, έτσι ώστε η υπέρταση να επηρεάζει το 4% των ασθενών με νορμοαλουμινουρία, το 25% των υψηλών αλβουμινούχων ασθενών και το 80% των πολύ υψηλών αλβουμινουρητικών ασθενών. Η υπέρταση αυξάνει την θνησιμότητα κατά 7 φορές. Η συνύπαρξη διαβητικής νεφροπάθειας και αρτηριακής υπέρτασης αυξάνει την θνησιμότητα κατά 37 φορές^[44].

Η βρετανική μελέτη προγνωστικού διαβήτη (UKPDS) στοχεύει σε αρτηριακή πίεση μικρότερη από 150/85mmHg έναντι λιγότερο από 180/105 mm Hg επιτυγχάνοντας διαφορά 10/5 mm Hg μεταξύ τους. Αυτό μείωσε τον κίνδυνο μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 24%, με μείωση των θανάτων κατά 32% και μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 44%^[45].

Μία μετα-ανάλυση από τον Emdin το 2015^[82], που περιελάμβανε 40 μελέτες και 100.000 ασθενείς με διαβήτη, έδειξε μείωση κατά 13% στη θνητότητα από όλες τις αιτίες και μείωση κατά 11% στο σύνθετο τελικό σημείο εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και επαναγγείωσης ανά 10 mm Hg μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η βαθμιαία μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων με περαιτέρω έλεγχο της αρτηριακής πίεσης περιορίστηκε σε εκείνους με αρχικές συστολικές πιέσεις μεγαλύτερες από 140 mm Hg^[46].

Η αρτηριακή υπέρταση κατέχει διαδραματικό ρόλο στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Η επιθετική ρύθμισή της στους διαβητικούς ασθενείς χωρίς μικρολευκωματινουρία συντρέπει στην αποφυγή της νεφροπάθειας, καθώς ο ρυθμός μείωσης της νεφρικής λειτουργίας μειώνεται κατά 50%^[47].

Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για νεφροπάθεια των διαβητικών κατά 1,6 φορές. Επίσης το κάπνισμα επιδεινώνει την υπέρταση και την λευκωματουρία

διαμέσου της αύξησης των επιπέδων των κατεχολαμινών σε διαβητικούς με διαταραχή του νευρικού συστήματος^[48].

Όταν υπάρχει υπέρταση συστήνεται η ρύθμιση της σε επίπεδα μικρότερα από 130/80 mmHg. Όταν η υπέρταση συνοδεύεται με χρόνια νεφρική νόσο, ο στόχος της πίεσης πρέπει να είναι μικρότερος από 125/75mmHg. Όταν υπάρχει συνδυασμός των παραπάνω με νεφρωσικό σύνδρομο, τότε ο στόχος πίεσης είναι ακόμα χαμηλότερος και πρέπει να είναι μικρότερος από 110/75mmHg^[49].

3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Ο έλεγχος της διαβητικής νεφροπάθειας πρέπει να ξεκινά κατά τη στιγμή της διάγνωσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, δεδομένου ότι το 7% αυτών έχει ήδη μικρολευκωματινουρία τότε. Για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, συνιστάται η πρώτη εξέταση σε 5 χρόνια μετά τη διάγνωση. Ωστόσο, ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας πριν από 5 χρόνια σε αυτή την ομάδα μπορεί να φτάσει το 18 %, ειδικά σε ασθενείς με χαμηλό γλυκαιμικό και λιπιδικό έλεγχο και υψηλά φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, η εφηβεία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη μικρολευκωματινουρία. Επομένως, στον διαβήτη τύπου 1, η εξέταση για μικρολευκωματινουρία μπορεί να πραγματοποιηθεί 1 χρόνο μετά τη διάγνωση του διαβήτη, ειδικά σε ασθενείς με κακό μεταβολικό έλεγχο και μετά την έναρξη της εφηβείας. Εάν η μικρολευκωματινουρία απουσιάζει, η εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται ετησίως και για τους διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και 2^[44].

Το αρχικό βήμα στη διαλογή και τη διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι η μέτρηση της λευκωματίνης σε δείγμα ούρων, που συλλέγονται είτε τα πρώτα πρωινά ούρα, είτε κάποια τυχαία. Αυτή η μέθοδος είναι ακριβής, εύκολη στην εκτέλεση και συνιστάται από τις οδηγίες της American Diabetes Association^[9]. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της λευκωματίνης στις συλλογές σημείων μπορεί να εκφράζονται ως συγκέντρωση λευκωματίνης στα ούρα (mg/l) ή ως λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (mg / g ή mg / mmol).

Ο διαβήτης προκαλεί μοναδικές αλλαγές στη δομή των νεφρών. Η κλασική σπειραματοσκλήρυνση χαρακτηρίζεται από αυξημένο πλάτος μεμβράνης σπειραματικού υποστρώματος, διάχυτη μεσαγγειακή σκλήρυνση, υαλίνωση, μικροαγγείωση και αρτηριοσκλήρωση υαλίνης. Υπάρχουν επίσης αλλαγές στο σωληνωτό και στο διάμεσο. Περιοχές ακραίας μεσαγγειακής επέκτασης που ονομάζονται οζίδια Kimmelstiel-Wilson ή οζώδης μεσαγγειακή επέκταση παρατηρούνται στο 40-50 % των ασθενών που αναπτύσσουν πρωτεϊνουρία. Οι ασθενείς με μικρο-και μακροαλουμινευρικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν περισσότερη δομική ετερογένεια από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η σοβαρότητα των σπειραματικών βλαβών σχετίζεται με τον ρυθμό σπειραματικής

διήθησης (ΡΣΔ) και τη διάρκεια του διαβήτη, τον βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου και τους γενετικούς παράγοντες.

Οι θεραπευτικές στρατηγικές στη διαβητική νεφροπάθεια πρέπει να στοχεύουν στην παθοφυσιολογία της νόσου. Όσο νωρίτερα αρχίσουν οι θεραπευτικές στρατηγικές μπορούν να επιφέρουν θετικές επιδράσεις στις αγγειακές μεταβολές και να αποτρέψουν την επιδείνωση του αγγειακού συστήματος σε ασθενείς με διαβήτη, τόσο καλύτερη είναι η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που επιδρούν θετικά στην πορεία της διαβητικής νεφροπάθειας είναι η ρύθμιση του σακχάρου, της υπέρτασης, της υπεργλυκαιμίας και ο περιορισμός της πρωτεϊνικής πρόσληψης. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορούν να τροποποιήσουν την υποκείμενη σπειραματική βλάβη και να καθυστερήσουν την εξέλιξη της νόσου. Ο μηχανισμός που έχει προταθεί είναι ότι οι δίαιτες χαμηλού πρωτεϊνικού περιεχομένου μειώνουν την αυξημένη ενδοσπειραματική διήθηση, η οποία ευθύνεται για την αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, την πρωτεϊνουρία και τις μορφολογικές βλάβες του νεφρού στο διαβήτη. Βάσει των μέχρι τώρα δεδομένων από έρευνες σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια τύπου 1 και τύπου 2 συστήνεται πρωτεϊνική πρόσληψη της τάξεως του 0,8g/kg σωματικού βάρους/ημέρα, με παράλληλη αύξηση της πρόσληψης σύνθετων υδατανθράκων και των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων. Μόλις ο ΡΣΔ αρχίζει να μειώνεται, περαιτέρω περιορισμός της πρωτεϊνικής πρόσληψης της τάξεως του 0,6 μπορεί να αποδεχτεί ευεργετικός για την καθυστέρηση της μείωσης του ΡΣΔ. Στην περίπτωση αυτή όμως απαιτείται μεγάλη προσοχή για την αποφυγή εμφάνισης μυϊκής ατροφίας και πρωτεϊνοθερμιδικού υποσιτισμού. Οι ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συχνά εμφανίζουν σημάδια απίσχνασης και πρωτεϊνοθερμιδικού υποσιτισμού.

Η μεγαλύτερη μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί ως τώρα είναι η μελέτη UKPDS^[50], η οποία μετά από 15 χρόνια παρακολούθησης νεοδιαγνωσμένων διαβητικών τύπου 2, κατέδειξε ότι η καλή γλυκαιμική ρύθμιση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο των μικροαγγειακών επιπλοκών, και μετά από άλλα 10 περίπου χρόνια, μειώνει επίσης και τον κίνδυνο μακροαγγειακών επιπλοκών και τη συνολική θνησιμότητα.

Στις ΗΠΑ, ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση έχει σχεδόν διπλασιαστεί τα τελευταία δέκα χρόνια. Η αύξηση αυτή αποδίδεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στην αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων διαβήτη τύπου 2. Στην χώρα αυτή ο διαβήτης αποτελεί την πρώτη σε σειρά συχνότητας αιτία ένταξης σε πρόγραμμα εξωνεφρικής ανεπάρκειας και οι διαβητικοί ασθενείς, η μεγάλη πλειονότητα των οποίων πάσχουν από διαβήτη τύπου 2, αποτελούν το 1/3 περίπου του συνόλου των ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση. Στην Ευρώπη, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι μικρότερα (10-20%)^[51]. Στην χώρα μας υπολογίζεται το 10,2% του συνόλου των υποβαλλομένων σε χρόνια νεφρική κάθαρση νεφροπαθών. Σε μερικές ευρωπαϊκές χώρες, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 εξακολουθούν να αποτελούν την πλειονότητα των υποβαλλομένων σε εξωνεφρική κάθαρση διαβητικών. Τα παραπάνω δεδομένα σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων του νεφρού παρουσιάζει στασιμότητα, κάνουν προφανή τη σημασία της πρόληψης της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου και του τελικού σταδίου διαβητικής νεφροπάθειας.

Η διαιτολογική αντιμετώπιση στη διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί μέρος του συνόλου της θεραπευτικής παρέμβασης. Στοχεύει τόσο στην καλή γλυκαιμική ρύθμιση, όσο και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας.

3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟ

Η σύνθετη παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας καθιστά δύσκολη την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών με βάση τα αποδεικτικά στοιχεία. Δύο μεγάλες μελέτες, που διεξήχθησαν στο διαβήτη τύπου 1 και στη Μελέτη Διαβήτη του Ηνωμένου Βασιλείου στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έδειξαν ότι ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα καθυστερεί την έναρξη και την εξέλιξη των διαβητικών μικροαγγειακών επιπλοκών συμπεριλαμβανομένης της νεφροπάθειας. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η υπεργλυκαιμία, δηλαδή η αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της ΔΝ. Ωστόσο, η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας δεν εμποδίζει την πρόοδο της νόσου. Εκτός από την υπεργλυκαιμία, η αυξημένη ενεργοποίηση του RAAS θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεση του ΔΝ. Οι αναστολείς

του RAAS έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση και μειώνουν τη λευκωματουρία που οδηγεί σε επιπρόσθετα προστατευτικά νεφρικά και καρδιαγγειακά αποτελέσματα. Αν και αυτή η προσέγγιση έχει δείξει σημαντικές θεραπευτικές επιδράσεις στον διαβητικό νεφρό, έχει συμβάλει μόνο στην πρόληψη της νόσου^[52].

Στην περίπτωση που συνυπάρχει υπέρταση με ΔΝ ο στόχος είναι η αρτηριακή πίεση να είναι χαμηλότερη από 140/80 mm Hg. Σε όλες τις περιπτώσεις πρέπει να αποφεύγεται η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης να είναι χαμηλότερη από 110 mm Hg.

Για τη ρύθμιση της υπέρτασης προτείνονται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (αAT1) A Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αρτηριακή υπέρταση και οποιοδήποτε στάδιο ΔΝ, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) καθυστερούν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.

Είναι σημαντική η ρύθμιση της γλυκόζης με στόχο η τιμή της HbA1c να είναι χαμηλότερη από 7.0%, και σε νεότερα άτομα με σχετικά μικρή διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη η τιμή της HbA1c να είναι χαμηλότερη από 6.5%.

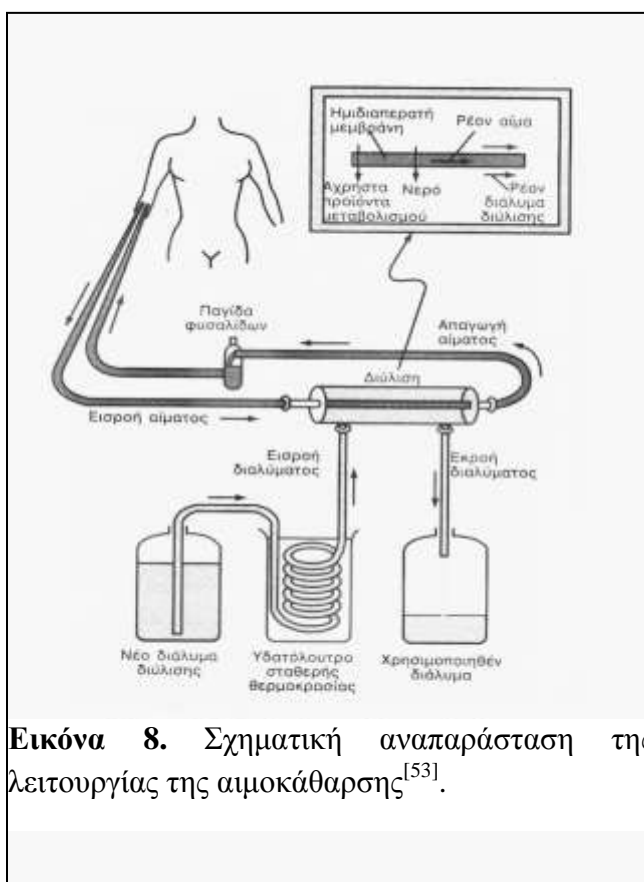
Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και πρώιμα στάδια νεφρικής νόσου (GFR 60-90 ml/ min/1.73 m²) συνίσταται μείωση του προσλαμβανομένου λευκώματος σε 0.8 - 1 g/kg σωματικού βάρους ημερησίως. Σε άτομα με προχωρημένα στάδια νεφροπάθειας (GFR <60 ml/min/1.73 m²) προτείνεται μείωση της κατανάλωσης λευκώματος σε 0.8 g/kg σωματικού βάρους.

Υπάρχουν τρεις τρόποι αντιμετώπισης του τελικού σταδίου ΧΝΑ σε διαβητικούς ασθενείς. Αυτοί είναι η περιτοναϊκή κάθαρση, η αιμοκάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού.

3.1.1 Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό εφαρμόζεται με κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η βασική αρχή έγκειται στην δυνατότητα μετακίνησης διαλυμένων ουσιών από ένα διάλυμα υψηλής συγκέντρωσης της ουσίας προς άλλο διάλυμα χαμηλότερης συγκέντρωσης, τα οποία διαχωρίζονται από διαπερατή μεμβράνη. Η βασική αρχή στην οποία στηρίζεται ο τεχνητός νεφρός είναι η ώσμωση μεταξύ δύο διαλυμάτων. Σύγχρονη αντικατάσταση της ποσότητας του αίματος με άλλο το οποίο περιέχει υψηλή συγκέντρωση ουρίας έχει σαν αποτέλεσμα “κάθαρση” νέας ποσότητας αίματος. Η συνεχής εφαρμογή αυτής της διαδικασίας με μία αντλία να ανανεώνει το αίμα και μία δεύτερη να ανανεώνει το διάλυμα, και στις δύο περιπτώσεις με συνεχή ροή, επιτυγχάνεται κάθαρση των συσσωρευμένων ουραιμικών τοξινών. Συγχρόνως με την απομάκρυνση τοξινών από τον οργανισμό του ασθενούς είναι δυνατή η χορήγηση αναγκαίων για τον νεφροπαθή ουσιών^[53].

Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης γίνεται με την βοήθεια κατάλληλου μηχανήματος το οποίο ονομάζεται «τεχνητός νεφρός» και προβλέπει συνήθως τρεις τετράωρες έως και πεντάωρες συνεδρίες την εβδομάδα. Η αντιμετώπιση του τελικού σταδίου ΧΝΑ προϋποθέτει διπλή παρακέντηση αγγείου του νεφροπαθούς. Η χρήση του τεχνητού νεφρού επιτρέπει θεωρητικά τη συντήρηση των ασθενών με ΧΝΑ στη ζωή για 15-20 χρόνια. Η λειτουργία της αιμοκάθαρσης φαίνεται στην εικόνα 8^[53].



Εικόνα 8. Σχηματική αναπαράσταση της λειτουργίας της αιμοκάθαρσης^[53].

Η ποσότητα του αίματος που βρίσκεται κάθε στιγμή στον τεχνητό νεφρό είναι περίπου 500 ml ανά λεπτό και προωθείται προς τις φλέβες και η παροχή του αίματος είναι 250-400 ml/min. Η προώθηση αυτή του αίματος γίνεται συνεχώς ή διακεκομμένα. Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι δυνατόν να παρουσιαστεί αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην απομάκρυνση αμινοξέων, πεπτιδίων μικρής αλυσίδας, μεταβολιτών της γλυκόζης, όταν χρησιμοποιείται διαλυτής που δεν περιέχει γλυκόζη. Επίσης η καταστροφή δομικών πρωτεϊνών αυξάνεται κατά την αιμοκάθαρση, λόγω άμεσης ή έμμεσης επίδρασης της ενεργειακής κατανάλωσης αυξάνοντας την απώλεια πρωτεϊνικού ιστού και το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Ακόμη χάνεται ένα μικρό ποσό υδατοδιαλυτών βιταμινών, λόγω της απομάκρυνσης των υγρών από το τεχνητό νεφρό. Γενικά ο τεχνητός νεφρός υποκαθιστά, αλλά δεν σε καμία περίπτωση δεν αντικαθιστά το φυσιολογικό νεφρό και αυτό διότι ενώ επιτελεί τη λειτουργία αποβολής των τελικών μεταβολικών προϊόντων, δεν είναι ικανός να πραγματοποιήσει και τις υπόλοιπες φυσιολογικές λειτουργίες που επιτελούν οι νεφροί^[53].

Η ΧΝΑ έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία ρύθμισης της υδατικής ισορροπίας του νεφροπαθούς. Στα πρώτα στάδια της ΝΑ και μέχρι το προ-τελικό στάδιο η αφυδάτωση του ασθενούς επιτυγχάνεται συνήθως με διουρητικά. Στο τελικό στάδιο και όταν ο ασθενής έχει ενταχθεί σε θεραπεία υποκατάστασης με τεχνητό νεφρό, τα ούρα σταδιακά μειώνονται μέχρι και πλήρους ανουρίας. Σπανίως υπάρχουν νεφροπαθείς τελικού σταδίου οι οποίοι διατηρούν ένα βαθμό διούρησης. Έτσι δημιουργείται η αναγκαιότητα απομάκρυνσης του επιπλέον όγκου ύδατος ο οποίος έχει παραμείνει τον οργανισμό του νεφροπαθούς. Αυτό επιτυγχάνεται με εφαρμογή υδροστατικής πίεσης, ώστε να διηθείται νερό από το αίμα του νεφροπαθούς προς το απομακρυνόμενο διάλυμα. Κατά την εφαρμογή της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, η επαφή του αίματος με την επιφάνεια της μεμβράνης και των γραμμών παροχής και επιστροφής του αίματος ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί άμυνας του οργανισμού του νεφροπαθούς μεταξύ των οποίων είναι και αυτός της πήξης. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ηπαρίνης κατά την έναρξη και ενίοτε κατά την διάρκεια της συνεδρίας^[20].

3.1.2 Περιτοναϊκή Κάθαρση

Είναι μία άλλη μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αλλά χωρίς κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας. Στην μέθοδο αυτή τοποθετείται χειρουργικά ειδικός πλαστικός καθετήρας υπομφαλίσως διαμέσου του οποίου είναι δυνατή η επικοινωνία με την περιτοναϊκή κοιλότητα. Δια μέσου του καθετήρα εισάγονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα 2 λίτρα στείρο διάλυμα κατάλληλης σύνθεσης και από τα τριχοειδή αγγεία του περιτοναίου γίνεται ανταλλαγή προς και από το διάλυμα ώστε να απομακρύνονται οι τοξίνες και να προσφέρονται οι αναγκαίες για τον νεφροπαθή ουσίες^[54]. Το διάλυμα αυτό ανανεώνεται δια μέσου του καθετήρα 4 φορές ανά 24ωρο. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής έναντι του τεχνητού νεφρού είναι η αποδέσμευση του ασθενούς από την τρισεβδομαδιαία επίσκεψη στο νοσοκομείο, η αποφυγή των επώδυνων φλεβοκεντήσεων και η συνεχής κάθαρση με δυνατότητα απομάκρυνσης τοξινών μεγαλύτερου μοριακού βάρους. Τα μειονεκτήματα είναι η μειωμένη κάθαρση, η μόνιμη ύπαρξη ξένου σώματος και η πιθανότητα ανάπτυξης μικροβιακής περιτονίτιδας^[54].

3.1.3 Μεταμόσχευση Νεφρού

Η θεραπεία αυτή πέρα της απελευθέρωσης των ασθενών από την εξάρτησή τους από την κάθαρση, έχει ως αποτέλεσμα και την αυξημένη επιβίωση τους συγκριτικά με εκείνους που παραμένουν σε κάθαρση. Υπάρχουν όμως και συνήθειες χειρουργικές επιπλοκές, οι οποίες είναι ουρολογικές, αγγειακές, δημιουργία λεμφοκήλης, διάσπαση και φλεγμονή του τραύματος και αιμορραγία. Οι πιο σημαντικές παθολογικές επιπλοκές που αφορούν το νεφρικό μόσχευμα είναι η χρόνια νεφροπάθεια, η καρδιαγγειακή νόσος, οι λοιμώξεις και οι κακοήθειες^[55]. Η χρόνια νεφροπάθεια αποτελεί το πιο σημαντικό αίτιο απώλειας του μοσχεύματος και είναι υπεύθυνη για το 50% περίπου των νεφρών που χάνονται μετά το πρώτο έτος της μεταμόσχευσης. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι από τους κυριότερους παράγοντες νοσηρότητας και το κύριο αίτιο θνητότητας των ασθενών με νεφρική μεταμόσχευση, υπεύθυνη για το 50% περίπου των θανάτων αυτών των ασθενών. Οι κακοήθειες αναπτύσσονται περίπου στο 6% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, και είναι

περισσότερο επιθετικές και με χειρότερη πρόγνωση σε αυτούς τους ασθενείς από των γενικό πληθυσμό, λόγω της μειωμένης ανοσολογικής απάντησής τους. Παρόλο αυτά σήμερα η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπεία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Η επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων βελτιώνονται διαρκώς και η συχνότητα της οξείας απόρριψης έχει μειωθεί σημαντικά^[56].

4 ΣΤΟΧΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Οι κύριοι στόχοι διατροφής στους διαβητικούς ασθενείς είναι η διατήρηση της γλυκόζης σε φυσιολογικές τιμές, καθώς και η διατήρηση των λιπιδίων σε φυσιολογικά επίπεδα. Είναι πολύ σημαντικό να διατηρηθεί ένα φυσιολογικό βάρος, και όπου κρίνεται απαραίτητο να πραγματοποιηθεί απώλεια βάρους, καθώς και να αποφευχθούν οι υπογλυκαιμίες. Η ορθή αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς έχει ως στόχο την πρόληψη των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του διαβήτη. Απαραίτητη καθορίζεται και η διατροφική θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, θέτοντας ως στόχο την διατήρηση καλής διατροφικής κατάστασης, την αποτροπή ουραιμικής τοξικότητας και των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού και την καθυστέρηση του ρυθμού εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας^[57].

Η δίαιτα στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχει σαν στόχο^[57]:

- Να μειώσει το ποσό των ουσιών που πρέπει να αποβληθούν από τους νεφρούς (ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, κ.α)
- Να αντικαταστήσει ουσίες που χάθηκαν ή εξακολουθούν να χάνονται από το σώμα και τέλος
- Να πετύχει και να διατηρήσει ικανοποιητική την κατάσταση θρέψης του Αρρώστου

Όταν οι νεφροί ανεπαρκούν, οι μηχανισμοί που παρέχουν ενέργεια για τη λειτουργία του σώματος εργάζονται λιγότερο αποτελεσματικά, με συνέπεια να εμφανίζονται ποικίλες δυσλειτουργίες του οργανισμού. Ωστόσο μπορεί κανείς να ξεπεράσει μερικές από τις δυσλειτουργίες αυτές καταναλώνοντας κατάλληλες τροφές, που δίνουν και επαρκείς θερμίδες. Έτσι σε νεαρούς ασθενείς η σωματική αύξηση μπορεί να συνεχισθεί, τα οστά μπορεί να παραμείνουν δυνατά και χωρίς ιδιαίτερες αλλοιώσεις και η μυϊκή ισχύς και ενέργεια μπορεί να διατηρηθούν σε καλή κατάσταση. Ο συνδυασμός μιας καλής διαίτας με τα απαραίτητα φάρμακα και τη

σωστή άσκηση, μπορεί να ανεβάσει τη φυσική, ψυχολογική και κοινωνική ευεξία των ασθενών επιτρέποντάς τους να οδηγηθούν σε μια πιο παραγωγική ζωή. Δεν θα πρέπει όμως ποτέ να ξεχνάμε ότι η διατήρηση καλής θρέψης είναι απαραίτητη σε οποιαδήποτε δίαιτα.

Η δίαιτα είναι πολύ σημαντική στην αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τόσο πριν το τελικό στάδιο, όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Αυτή αφορά τις ενεργειακές ανάγκες και την ιδιαίτερη σύνθεση των τροφών σε λευκώματα, λίπη και υδατάνθρακες, αλλά και σε μέταλλα (νάτριο, κάλιο, φώσφορο, ασβέστιο, σίδηρο κ.α.), έτσι ώστε η εφαρμογή της να μην επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία, να μην οδηγεί τον ασθενή σε υποθρεψία και να μην θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του. Η θερμιδική του κάλυψη πρέπει να είναι επαρκής με τη σωστότερη δυνατή σύνθεση του διαιτολογίου. Όσο αφορά το αλάτι και το νερό πρέπει να καταβάλλεται έντονη και συστηματική προσπάθεια, λόγω ότι η συσσώρευση τους στον οργανισμό προκαλεί υπερογκαιμία και οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια. Για το ασβέστιο και το φώσφορο οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι η αναγκαιότητα του ενός (ασβέστιο) και η αδυναμία αποβολής του άλλου (φώσφορος) δημιουργούν ιδιαίτερα προβλήματα στη ρύθμιση του ισοζυγίου τους. Όταν γίνεται εκτίμηση της δίαιτας των ασθενών με ΧΝΑ κάθε σταδίου πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη μας την επάρκεια της θερμιδικής κάλυψης και την αποφυγή ανάπτυξης αρνητικού ισοζυγίου. Γι αυτό η υποθρεψία και το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Το ασβέστιο και ο φώσφορος βρίσκονται στις ίδιες τροφές και δημιουργούνται ιδιαίτερα προβλήματα στη ρύθμιση του ισοζυγίου τους^[21].

4.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η διαιτητική αντιμετώπιση στη διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί μέρος του συνόλου της θεραπευτικής παρέμβασης. Στοχεύει τόσο στην καλή γλυκαιμική ρύθμιση, όσο και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η πρόληψη του πρωτεϊνοθερμιδικού υποσιτισμού αποτελεί θεμέλιο λίθο της διαιτολογικής θεραπείας^[58]. Η πλήρης εξατομίκευση του διατροφικού πλάνου κρίνεται επιβεβλημένη. Ο ασθενής πρέπει να ακολουθεί ένα εξειδικευμένο

πρόγραμμα διατροφής ανάλογα με το στάδιο της νόσου του, τις ανάγκες του και τις προτιμήσεις του. Η τακτική παρακολούθηση είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία του προγράμματος.

Στην διαιτητική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι απαραίτητη η ισορροπία, διότι μεγάλη πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του μεταγευματικού σακχάρου, υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών μπορεί να επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία, ενώ μεγάλης ποσότητας λίπους μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του βάρους^[59].

Σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις^[59] το διαιτολόγιο ενός διαβητικού ατόμου θα πρέπει να περιέχει πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπη σε αναλογία που να καλύπτουν το 15%-20%, 45-55% και 30% αντίστοιχα της ημερήσιας θερμιδικής κάλυψης.

4.1.1 Δίαιτα στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη:

Οι στόχοι της δίαιτας είναι να εξασφαλίσει: την ενδεικνυόμενη ενεργειακή πρόσληψη, ανάλογα με το αν απαιτείται μείωση, διατήρηση ή αύξηση του σωματικού βάρους, την κατάλληλη ποιοτική σύνθεση του διαιτολογίου, προσαρμοσμένη ανάλογα και με τη συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων και την αρμόζουσα κατανομή στο εικοσιτετράωρο, ιδιαίτερα στα ινσουλινοθεραπευόμενα άτομα^[60].

Ισορροπία ενέργειας και σωματικό βάρος. Για υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα [Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) >25 kg/m²], η πρόσληψη ενέργειας πρέπει να μειωθεί κατά 500-1000 kcal/ημερησίως κάτω των υπολογιζόμενων ημερήσιων αναγκών του συγκεκριμένου ατόμου με στόχο ο ΔΜΣ να φθάσει στο 25 kg/m² και εάν αυτό είναι δύσκολο τουλάχιστον να μειωθεί το σωματικό βάρος (ΣΒ) κατά 5 - 10%. Η παράλληλη αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας με την κατάλληλη άσκηση, βοηθά σημαντικά στην επίτευξη του στόχου. Η ένταση και διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν υπολογίζεται το ποσόν των θερμίδων του διαιτολογίου. Σημαντικός στόχος όταν έχει επιτευχθεί απώλεια ΣΒ είναι η μη ανάκτησή του. Εκείνοι που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και δεν καταφέρνουν να χάσουν βάρος πρέπει να ενθαρρύνονται σθεναρά για τη λήψη

μέτρων, ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω αύξηση του ΣΒ. Για εκείνους με ΔΜΣ εντός των συνιστώμενων ορίων για τους ενήλικους (18.5 - 25 kg/m²), δεν χρειάζεται συνήθως η χορήγηση οδηγιών που αφορούν την ενεργειακή πρόσληψη, αλλά μόνο την ποιοτική σύνθεση και την κατανομή στο 24ωρο ^[60].

Όσον αφορά τις πρωτεϊνικές ανάγκες, όσο προχωρούν τα στάδια της νεφρικής νόσου, τόσο μειώνεται η συνιστώμενη ποσότητα πρωτεΐνης που πρέπει να λαμβάνει ο ασθενής, προκειμένου να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου. Στα στάδια 1-2 η κατανάλωση ορίζεται στα επίπεδα περίπου της σύστασης για τον γενικό πληθυσμό, δηλαδή 0,8-1,3 g/Kg, ενώ στα στάδια 3-4 η κατανάλωση περιορίζεται στα 0,6-0,8 g/Kg, πρωτεϊνική σύσταση πολύ χαμηλή, αν αναλογιστεί κανείς ότι ελάχιστα τρόφιμα δεν περιέχουν καθόλου πρωτεΐνη. Όταν ξεκινάει η υποκατάσταση, τα όρια αυξάνονται. Τα άτομα που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή διήθηση συστήνεται να λαμβάνουν 1,2-1,5 g/Kg πρωτεΐνης, ενώ οι αιμοκαθαρόμενοι λίγο λιγότερο, δηλαδή 1-1,4 g/Kg πρωτεΐνης ^[61].

Η πρωτεΐνη που λαμβάνεται σε όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου, πρέπει κατά 50-75% να είναι υψηλής βιολογικής αξίας, δηλαδή από ζωικές πηγές, ώστε να λαμβάνονται τα απαραίτητα αμινοξέα. Τέλος, σε υπερήλικα άτομα πρέπει η σύσταση κάθε φορά να αγγίζει το ανώτερο επιτρεπτό όριο, διότι είναι πολύ πιο επικίνδυνο να αναπτύξουν πρωτεϊνοθερμίδικό υποσιτισμό ^[61].

Σε πρόσφατες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Πρόνοιας Αριστείας (NICE), οι συστάσεις σε 1-3 φάσεις για πρόσληψη πρωτεΐνης είναι μια κανονική διατροφή πρωτεΐνη, δεν προσπαθώ υπερβαίνει μια ημερήσια πρόσληψη 1 g / kg, και 0,8 g / kg στάδιο που πρόκειται να υποβληθούν πιο προχωρημένη, είναι περισσότερο από το 50% των πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας που παρέχονται. Δεν συνιστάται χαμηλότερη πρόσληψη επειδή δεν έχει αποδειχθεί μείωση στην εξέλιξη της μείωσης του GFR σε προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, όμως, είναι πολύ περιοριστικό όσον αφορά την προβολή της πρωτεΐνης, διατροφή μπορεί να συμβάλει στην επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης τους. Επιπλέον, οι ασθενείς με πρωτεϊνουρία θα πρέπει να προσθέσουν 1 g πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας ανά γραμμάριο απώλειας πρωτεϊνών στα ούρα ^[62].

Μόνο στο στάδιο 5 ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία αντικατάστασης νεφρού, η πρόσληψη πρωτεΐνης θα είναι 0,6 g / kg (με υψηλότερη βιολογική αξία πάνω από 60% ή 0,3 g / kg αλλά θα συμπληρώνεται με απαραίτητα αμινοξέα ή κετο-ανάλογα για την επιβράδυνση της εξέλιξης και τη μείωση των ουραιμικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, η θεραπεία με TRS αυξάνει τις απώλειες και τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, έτσι σε αυτούς τους ασθενείς η πρόσληψη πρωτεΐνης πρέπει να αυξηθεί: σε ασθενείς με αιμοκάθαρση (HD) στα 1,2-1,4 g / kg / ημέρα και σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση σε 1,2-1,3 g / kg / ημέρα (> 50% υψηλής βιολογικής αξίας)^[63].

Για τα άλλα δύο μακροθρεπτικά στοιχεία οι συστάσεις είναι κοινές, δηλαδή το 60% των μη πρωτεϊνικών αναγκών πρέπει να λαμβάνεται από υδατανθρακικές πηγές, ενώ το 40% είναι λίπος, με έμφαση στα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα πρέπει να περιορίζονται σε ποσοστό μικρότερο του 7% των συνολικών ενεργειακών αναγκών. Συγκεκριμένες συστάσεις υπάρχουν και για την κατανάλωση καλίου, νατρίου, φωσφόρου και ύδατος. Συχνές είναι οι ανεπάρκειες ασβεστίου, σιδήρου, σεληνίου και ψευδαργύρου.

Υδατάνθρακες^[64]: Η πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να ποικίλλει μεταξύ 45% και 60% της προσλαμβανόμενης ενέργειας. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δικαιολογούν συστάσεις για δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες για τα άτομα με ΣΔ. Λαχανικά, όσπρια, φρούτα και δημητριακά ολικής αλέσεως θα πρέπει να ενσωματωθούν στη διατροφή των ατόμων με ΣΔτ1 και ΣΔτ2. Όταν η πρόσληψη υδατανθράκων βρίσκεται στα ανώτερα όρια των συνιστώμενων, τότε είναι ιδιαίτερα σημαντικό να δοθεί έμφαση σε τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Σε άτομα που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη, η ποσότητα, το είδος και η ώρα λήψης των υδατανθράκων πρέπει να συντονίζονται με τη δόση και το χρόνο δράσης του σκευάσματος ινσουλίνης που χρησιμοποιείται.

Φυτικές ίνες^[65]: Τα άτομα με ΣΔ θα πρέπει να ενθαρρύνονται να προσλαμβάνουν φυτικές τροφές που να είναι πλούσιες σε φυτικές ίνες. Η περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες των διαιτολογίων για την αντιμετώπιση του ΣΔ θα πρέπει ιδανικά να είναι πάνω από 40 g/ημέρα (ή 20 g/1000 kcal/ ημέρα), οι μισές από τις

οποίες θα πρέπει να είναι διαλυτές. Ευεργετική επίδραση όμως έχουν και περί τα 30 g/ημέρα, ποσότητα που προσλαμβάνεται ευκολότερα στην πράξη. Η καθημερινή πρόσληψη λαχανικών σε κάθε γεύμα, τουλάχιστον 3 φρούτων ημερησίως και 4 μερίδων οσπρίων την εβδομάδα, μπορεί να εξασφαλίσει την πρόσληψη των ελάχιστων απαιτούμενων ποσοτήτων φυτικών ινών. Τα δημητριακά που περιλαμβάνονται στο διαιτολόγιο θα πρέπει να είναι ολικής αλέσεως και υψηλής περιεκτικότητας σε ίνες.

Γλυκαιμικός Δείκτης^[64]: Τρόφιμα που περιέχουν όμοιο ποσόν υδατανθράκων προκαλούν διαφορετική αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Τις διαφορές αυτές αναδεικνύει ο Γλυκαιμικός Δείκτης (ΓΔ), ο οποίος ορίζεται ως η επιφάνεια υπό την καμπύλη της γλυκόζης (όση επιφάνεια ευρίσκεται πάνω από την τιμή γλυκόζης νηστείας) που σχηματίζεται κατά το χρονικό διάστημα 0 μέχρι 120 λεπτά μετά από τη χορήγηση του υπό εξέταση τροφίμου σε ποσότητα που να περιέχει 50 g υδατανθράκων, εκπεφρασμένη ως ποσοστό της αντίστοιχης επιφάνειας που σχηματίζεται μετά από τη χορήγηση 50 g γλυκόζης. Ως τρόφιμο αναφοράς χρησιμοποιείται σε πολλές μελέτες, αντί της γλυκόζης, το λευκό ψωμί, οπότε οι τιμές του ΓΔ είναι διαφορετικές. Όσο χαμηλότερος είναι ο ΓΔ, τόσο λιγότερο αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης το συγκεκριμένο τρόφιμο.

Πρωτεΐνες^[60]: Σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις ύπαρξης νεφροπάθειας, η πρόσληψη πρωτεϊνών μπορεί να παρέχει 10-20% της συνολικής ενέργειας. Σε ασθενείς με ΣΔτ1 και εγκατεστημένη νεφροπάθεια, η πρόσληψη πρωτεϊνών θα πρέπει να είναι στο κατώτερο άκρο των αποδεκτών ορίων (0.8 g/kg ΣΒ/ημέρα). Για ασθενείς με ΣΔτ1 και αρχόμενη νεφροπάθεια (μικρολευκωματινουρία), καθώς και για εκείνους με ΣΔτ2 και αρχόμενη ή εγκατεστημένη νεφροπάθεια, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη διατύπωση αυστηρών συστάσεων σχετικά με τον περιορισμό της πρόσληψης πρωτεϊνών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη διατύπωση συστάσεων σχετικά με το επιθυμητό είδος των διαιτητικών πρωτεϊνών.

Διαιτητικό λίπος^[66]: Η συνολική πρόσληψη λίπους δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 35% της ολικής ενέργειας. Τα κορεσμένα και τα trans-πολυακόρεστα λιπαρά οξέα θα πρέπει να αποτελούν κάτω από 10% της συνολικής ημερήσιας ενέργειας. Χαμηλότερη πρόσληψη (<8% της ολικής ενέργειας) μπορεί να είναι ευεργετική,

εάν η LDL-χοληστερόλη είναι αυξημένη. Έλαια πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA), όπως το ελαιόλαδο, είναι χρήσιμες πηγές λίπους και ανάλογα με τις ατομικές προτιμήσεις μπορεί να αποτελούν το 10% έως 20% της ενέργειας. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) δεν θα πρέπει να ξεπερνούν το 10% της προσλαμβανόμενης ενέργειας. Για εκείνους που είναι υπέρβαροι, πρόσληψη λίπους κάτω από 30% μπορεί να βοηθήσει στην απώλεια βάρους. Συνιστάται η κατανάλωση δύο έως τριών μερίδων ψαριών (κατά προτίμηση λιπαρών ψαριών) κάθε εβδομάδα. Η πρόσληψη χοληστερόλης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 300 mg/ημέρα και να είναι ακόμα μικρότερη αν η LDL-χοληστερόλη είναι αυξημένη.

4.1.2 Διατροφικές Συστάσεις για μη Αιμοκαθαιρούμενους Ασθενείς

Νεότερες έρευνες επέδειξαν, ότι η διατροφική παρέμβαση, δύναται να βελτιώσει παράγοντες κινδύνου όπως ο διαβήτης, η υψηλή αρτηριακή πίεση, οι δυσλιπιδαιμίες, η αναιμία, η παχυσαρκία και η νόσος των οστών. Οι πιο πολλοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν πολλούς συντελεστές κινδύνου για την πρόοδο της νεφρικής νόσου και για την παρουσία ή έξαρση της καρδιαγγειακής νόσου^[67]. Ο μετριασμός της πρωτεϊνικής πρόσληψης είναι αναγκαίος για την επιμήκυνση της επιβίωσης των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, καθώς σχετίζεται με ελάττωση των τοξικών αποβλήτων, των παραπροϊόντων ουρίας, των επιπέδων αζώτου στο αίμα και της μεταβολικής οξέωσης, ενώ μετριάζει εκδηλώσεις όπως είναι η δυσθυμία, η ναυτία, η ατονία και η κόπωση^[68]. Η πρωτεϊνουρία απαρτίζει τον κύριο παράγοντα έξαρσης της χρόνιας νεφρικής νόσου, ο μετριασμός της πρωτεϊνικής πρόσληψης απαρτίζει πρωταρχικό στόχο κατά τη διαχείριση της νόσου^[69]. Η πρόσληψη καλίου και φωσφόρου είναι πολύ σημαντική για τους ΧΝΑ ασθενείς. Οι νεφροί απαρτίζουν την κύρια οδό απέκκρισης του καλίου, αλλά στη νεφρική ανεπάρκεια δύναται να παρουσιαστεί κατακράτηση η οποία οδηγεί σε υπερκαλιαιμία. Το φώσφορο, έχει χαμηλή πρόσληψή που επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου. Για αυτό πολλές φορές στους ασθενείς με ΧΝΑ χορηγούνται και δεσμευτές φωσφόρου της τροφής, οι οποίοι ελαττώνουν την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα. Για την πρωτεϊνική πρόσληψη, διατελούν έρευνες που ισχυρίζονται συστάσεις που κυμαίνονται από 0,6-1 γρ/kg σωματικού βάρους. Οι συστάσεις για

χαμηλοπρωτεϊνική διαίτα, έχουν στόχο τη μειωμένη παραγωγή αζωτούχων προϊόντων του μεταβολισμού, τα οποία προξενούν και τις περισσότερες κλινικές και μεταβολικές διαταραχές στους ασθενείς με ΧΝΑ. Ενώ οι μελέτες που συστήνουν μεγαλύτερη πρόσληψη πρωτεΐνης έχουν σκοπό την καλύτερη θρέψη των ασθενών αυτών, παραβλέποντας για την ενδεχόμενη συντομότερη έναρξη της αιμοκάθαρσης^[69].

Φώσφορος-Μαγνήσιο-Νάτριο-Κάλιο^[21]

Στους ασθενείς με ΧΝΑ η υψηλή πρόσληψη φωσφόρου μπορεί να προκαλέσει υπερπαραθυροειδισμό, ενώ η χαμηλή πρόσληψή του μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΑ. Οι ασθενείς με ΧΝΑ έχουν αυξημένες ανάγκες σε ασβέστιο λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D και αντίσταση στη δράση της. Η πρόσληψη ασβεστίου με τη διαίτα είναι χαμηλή, διότι πολλά τρόφιμα που είναι πλούσια σε ασβέστιο είναι συγχρόνως πλούσια και σε φώσφορο, τα οποία πρέπει να περιορίζονται σε ουραιμικούς ασθενείς, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η υπερφωσφαταμία. Οι πιο πρόσφατες συστάσεις του συνολικού ημερησίου προσλαμβανόμενου ασβεστίου για ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε κάθαρση είναι 1400-1600 mg. Στη ΧΝΑ η καθαρή απορρόφηση του μαγνησίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα ανέρχεται στο 50% της προσλαμβανόμενης ποσότητας και η απορροφούμενη ποσότητα απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Επομένως, στους χρόνιους νεφροπαθείς ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί υπερμαγνησιαμία. Η ημερήσια πρόσληψη μαγνησίου πρέπει να ανέρχεται στα 200 mg ημερησίως^[83].

4.1.3 Διατροφικές Συστάσεις για Ασθενείς σε Αιμοκάθαρση

Οι ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση, δύνανται να τροποποιήσουν την πρόσληψη μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών. Η έγκαιρη επέμβαση δύναται να αποτρέψει, διατροφικές ανεπάρκειες καθώς και τον υποσιτισμό, που απαρτίζει ένα από τα κύρια αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας στη θεραπεία της αιμοκάθαρσης. Λόγω των διαιτητικών περιορισμών κατά τη θεραπευτική αγωγή επέρχεται μειωμένη πρόσληψη ενέργειας η οποία ακολούθως επιφέρει τον υποσιτισμό. Οι ψυχοκοινωνικοί συντελεστές όπως, η αθυμία και η αποξένωση

παίζουν σημαντικό ρόλο. Για την αποφυγή του υποσιτισμού είναι αναγκαία η αξιολόγηση των διατροφικών αναγκών του ασθενή. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν μεγάλες ανάγκες σε πρωτεΐνες, διότι λόγω της θεραπείας της αιμοκάθαρσης επέρχεται απώλεια θρεπτικών συστατικών^[70]. Τα δεδομένα συνδέουν όλο και περισσότερο την ελλειπτική διερεύνηση των επιπέδων φωσφόρου στον ορό με νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 5. Η υπερφωσφαταιμία προξενεί δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ινώδη οστεΐτιδα καθώς επίσης έχει συνδεθεί με την καρδιαγγειακή νόσο^[71]. Συνεπώς, η επαναλαμβανόμενη εξέταση θεωρείται δυνατός προγνωστικός συντελεστής της επιβίωσης ασθενών που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση και πια απαρτίζει έναν από τους θεμελιώδεις θεραπευτικούς σκοπούς στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου. Επειδή η διατροφική πρόσληψη φωσφόρου πηγάζει ιδίως από πηγές πρωτεϊνών, ο διατροφικός περιορισμός φωσφόρου δύναται να φέρει τη μειωμένη πρωτεϊνική και ενεργειακή πρόσληψη σε έναν ασθενή σε αιμοκάθαρση. Όσον αφορά το ασβέστιο, οι ομοιοστατικές λειτουργίες για τη διευθέτηση της ισορροπίας του είναι διαταραγμένες στη χρόνια νεφρική νόσο. Η αδυναμία των νεφρών να παράγουν 1,25 (OH) 2D έχει ως επακόλουθο τον περιορισμό της απορρόφησης του ασβεστίου. Η συνολική χορηγούμενη δόση ασβεστίου που πηγάζει από τους δεσμευτές φωσφόρου δεν αρμόζει να ξεπερνάει τα 1500 mg / ημέρα, ενώ η συνολική πρόσληψη ασβεστίου (συμπεριλαμβανομένης της διαιτητικής πρόσληψης) δεν αρμόζει να ξεπερνάει τα 2000 mg / ημέρα^[72].

Ο μετριασμός του καλίου είναι ιδιαζόντως σημαντικός στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση έτσι ώστε να προλαμβάνεται η υπερκαλιαιμία και κατά συνέπεια η παρουσία αρρυθμιών. Όμως, κατά τη διαχείριση της υπερκαλιαιμίας ο διαιτητικός μετριασμός αρμόζει να απαρτίζει βραχυπρόθεσμη λύση εξαιτίας του κινδύνου διατροφικής ανεπάρκειας. Ο μετριασμός του νατρίου ενδείκνυται για όλα τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου καθώς ευνοεί στην εξέταση του εξωκυτταρικού όγκου και συγχρόνως στην εξέταση της πίεσης του αίματος. Στην αιμοκάθαρση, η εξέταση νατρίου είναι αναγκαία για την αποτροπή της υπερφόρτωσης υγρών σε περιστατικά ανουρίας και ολιγουρίας. Οι συστάσεις βάζουν ως όριο τα 6 g αλατιού ή 2-3g νατρίου ανά ημέρα για τους πιο πολλούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Πάντως, ασθενείς οι οποίοι δύνανται να αποβάλλουν πολύ μικρή ποσότητα υγρού ή αυτοί που είναι

υπερτασικοί απουσία υπερφόρτωσης υγρών, δύνανται να έχουν ανάγκη επιπλέον περιορισμού του νατρίου^[73].

Σε γενικές γραμμές σύμφωνα με τον Lindley (2009)^[73], η διατροφική αντιμετώπιση των ασθενών σε αιμοκάθαρση περιλαμβάνει:

- Ενέργεια: Υψηλή για αποφυγή υποθρεψίας, 35kcal/kg (30-35kcal/kg εάν >60 ετών)
- Πρωτεΐνη: Υψηλή για κάλυψη απωλειών μέσω αιμοκάθαρσης αλλά και για αποφυγή υποθρεψίας. 1.2-1.4g Νάτριο: Άναλος δίαιτα: 80-100mmol/L
- Κάλιο: Περιορισμένο, 1mmol/kg
- Φώσφορος: 1000-1400mg/ημ και δ ε σ μ ε υ τ έ ς
- Υγρά: Παρακολούθηση αύξησης βάρους. 500ml + PDO (ημερήσιος αποβαλλόμενος όγκος ούρων)

4.1.4 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΛΗΨΗ ΥΓΡΩΝ

Το θεμελιώδες πρόβλημα που αντιμετωπίζει ο ασθενής, είναι η αδυναμία του να συνηθίσει στις απαιτήσεις της χρόνιας αιμοκάθαρσης για τη λήψη μειωμένου όγκου υγρών. Το πρόβλημα αυτό γίνεται πιο έντονο σε ανουρικούς ή σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή. Συγκεκριμένα το ποσό υγρών που αρμόζει να δέχεται ο ασθενής είναι 500-700mL, επιπλέον του όγκου των ούρων που αποβάλλει το 24ωρο. Ακόμα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το σωματικό βάρος, η παρουσία οιδήματος και η αρτηριακή πίεση. Πολλοί ασθενείς προτιμούν να λαμβάνουν «ξηρά» φαγητά για να τους δίνεται έτσι η δυνατότητα να απολαμβάνουν τα υγρά που επιτρέπονται όπως τσάι, καφές, χυμοί, φρούτα κλπ^[74].

4.2 ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Οι ασθενείς που νοσούν από νεφρική ανεπάρκεια έχουν σημαντικές πιθανότητες να φέρουν ή να κάνουν υποσιτισμό, ο οποίος συνεργεί στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών. Η εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης δύναται να είναι ιδιαίτερος δυσεπίλυτη εξαιτίας των μετατροπών στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων, στις διαταραχές της ισορροπίας σε αλάτι και νερό και άλλους συντελεστές, σε παραβολή με το γενικό πληθυσμό^[75]. Οι θρεπτικές και μεταβολικές ταραχές στον πληθυσμό με ΧΝΝ είναι ιδιαίτερος πολύπλοκες και δύνανται να συγχέονται με πολλαπλά, συνοδά νοσήματα και μετακινήσεις υγρών, μεταξύ των διαμερισμάτων του σώματος. Ασθενείς τελικού σταδίου, νεφρικής νόσου και ειδικά ασθενείς, που έχουν ανάγκη από χρόνια αιμοκάθαρση έχουν πολλαπλές διατροφικές και μεταβολικές ανωμαλίες, που οδηγούν σε αξιόλογες ελαττώσεις στις συγκεντρώσεις του ορού πρωτεϊνών (αποθήκες σπλαγχνικής πρωτεΐνης), άλιπης μάζας σώματος (αποθήκες σωματικής πρωτεΐνης) και σε άλλα μέσα της διατροφικής κατάστασης. Πρόσφατα, ωστόσο, η ακαταλληλότητα ενός τέτοιου ορισμού έχει συζητηθεί^[75].

Ο υποσιτισμός ορίζεται ως η κακή διατροφική κατάσταση που προκαλείται από την κακή θρεπτική πρόσληψη. Αν συλλογιζόμαστε τον όρο ανεπαρκής διατροφή, ως κακή διατροφική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, δεν διατελούν διαθέσιμα δεδομένα που να επιδείχνουν ότι αυτός δεν είναι ο κύριος λόγος πρόκλησης διατροφικών και μεταβολικών διαταραχών σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η σημαντική επικράτηση των χαμηλών επιπέδων, του ορού πρωτεϊνών και των παραμέτρων της σύστασης του σώματος συμβαίνει παρά τη σχετικώς επαρκή διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης και ενέργειας στους πιο πολλούς ασθενείς, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για το πρότυπο διατροφής για ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Αυτό δηλώνει ότι ο υποσιτισμός δεν δύναται να είναι η πιο ακριβής ορολογία για την οριοθέτηση των ανωμαλιών του μεταβολισμού, που εν τέλει οδηγούν, σε μια κατάσταση μεταβολισμού των πρωτεϊνών και απώλειας, της άπαχης μάζας του σώματος σε αυτόν τον πληθυσμό^[76]. Συνεπώς, εκτιμούμε ότι η ανεπαρκής διατροφική κατάσταση που παρατηρήθηκε σε τελικού σταδίου νεφροπαθείς ασθενείς, δύναται καλύτερα να ειπωθεί ως μια κατάσταση "πρωτεϊνικής και ενεργειακής απώλειας αντί του υποσιτισμού. Στην πραγματικότητα, κάποιοι ασθενείς με ΧΝΑ προσδιορίζονται ως

"υποσιτισμένοι" εξαιτίας των χαμηλών επιπέδων των πρωτεϊνικών αποθεμάτων ανεξαρτήτως από το βάρος τους, με κάποιους να είναι στην πραγματικότητα υπέρβαροι^[76].

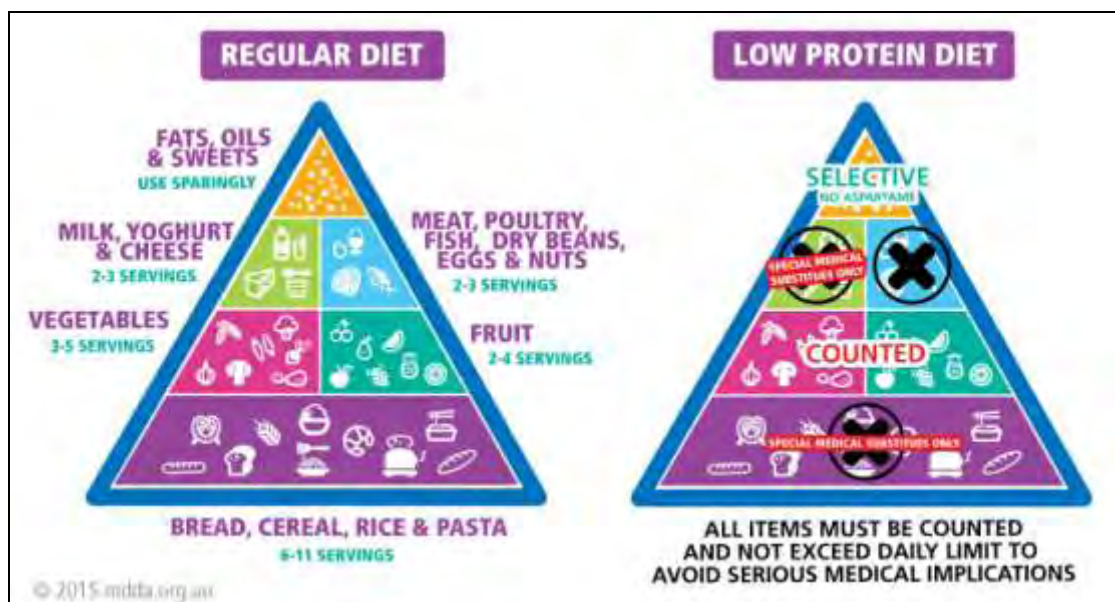
Για την αξιολόγηση της ύπαρξης πρωτεϊνοθερμιδικού υποσιτισμού έχουν διαμορφωθεί ειδικά εργαλεία από διάφορες επιστημονικές εταιρείες, όπως, για παράδειγμα, το SGA (Subjective Global Assessment) που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη χρόνια νεφρική νόσο^[77]. Οι ανάγκες σε ενέργεια και σε μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά διαφέρουν στα διάφορα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. Στη νόσο τελικού σταδίου χωρίς υποκατάσταση οι ενεργειακές ανάγκες είναι περίπου 35 Kcal/Kg \pm 20%, ενώ οι πρωτεϊνικές είναι περίπου 0,6-0,8 g/Kg σωματικού βάρους^[78].

Εάν αναπτυχθεί πρωτεϊνοθερμιδικός υποσιτισμός σε οποιοδήποτε στάδιο, ο ασθενής χρήζει εντατικής διατροφικής υποστήριξης^[79]. Υπάρχουν διαθέσιμα συμπληρώματα διατροφής που λαμβάνονται τόσο από του στόματος, όσο και με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ή μέσω των φίλτρων του τεχνητού νεφρού^[80]. Τέλος, η δίαιτα της διαβητικής νεφροπάθειας οφείλει να είναι πρωτίστως εφικτή και εύληπτη. Δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι συνήθως οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έχουν μειωμένη όρεξη και βεβαρημένη ψυχολογία. Εκτός από την πρόληψη των επιπλοκών, στόχος είναι και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ο διαιτολόγος αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής ομάδας και οφείλει να προσεγγίζει κάθε ασθενή πλήρως εξατομικευμένα, διότι η σύσταση σε μια τόσο πολυσχιδή νόσο, δεν μπορεί να τυποποιηθεί σε σύνολα κανόνων.

4.2.1 Περιτοναϊκή Κάθαρση και Υποθρεψία

Απώλεια με το φίλτρο 4-10 γραμμάρια αμινοξέων ανά συνεδρία. Χάνονται λευκώματα με το αίμα που χάνεται με το φίλτρο σε κάθε συνεδρία. Για αυτό το λόγο απαιτείται η πρόσληψη 35 θερμίδων ανά κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα και 1,2 γραμμάρια λευκώματος ανά κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα, δηλαδή το 20% των θερμίδων της δίαιτας^[81].

Ο υποσιτισμός υπάρχει άσχετα με την μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας λόγω φλεγμονής ή αθηροσκλήρωσης ή μειωμένης πρόσληψη τροφής ή γαστροπάρεσης (μειωμένη απορρόφηση τροφών) ή εντεροπάθειας (διάρροιες-απώλειες δια του εντέρου)^[81].



<https://www.mdda.org.au/food-statistics/>

5 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η ανάγκη για έγκυρες και έγκαιρες αποφάσεις τόσο σε θέματα δημόσιας υγείας, όσο και στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς και η ολοένα αυξανόμενη πληροφορία σχετικά με τις διάφορες επιστημονικές υποθέσεις, καθιστούν απαραίτητη τη σύνθεση των αποτελεσμάτων που προέρχονται από την πληθώρα των μελετών που διεξάγονται. Για το σκοπό αυτόν, η πλέον αποδεκτή επιστημονική μέθοδος είναι η συστηματική ανασκόπηση (systematic review).

Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση -π.χ. σχέση μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα- και αποβλέπει στην αναγνώριση, την εκτίμηση και την επιλογή των καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένων μελετών. Θεωρητικά, οι συστηματικές ανασκοπήσεις προσφέρουν την πλέον αξιόπιστη πληροφορία σχετικά με μια επιστημονική υπόθεση και για το λόγο αυτόν είναι απαραίτητο οι επιστήμονες υγείας να γνωρίζουν τον τρόπο διεξαγωγής τους, καθώς και τον τρόπο ερμηνείας των αποτελεσμάτων τους.

Στην συνέχεια παρατίθενται πρόσφατες μελέτες και έρευνες που έχουν δημοσιευτεί σε επιστημονικά περιοδικά που εφαρμόζουν peer review (αύξηση αξιοπιστίας) και αφορούν γενικά ή πιο ειδικά στο διαιτολόγιο και την διαιτητική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας. Παράλληλα παρουσιάζονται και μετα-ανάλυσεις, ένα τύπος ανασκοπηκής μελέτης που συγκεντρώνει και συγκρίνει υπάρχουσες μελέτες για ένα συγκεκριμένο αντικείμενο.

5.1 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Σύμφωνα με την μελέτη «Επίδραση του περιορισμού των διαιτητικών πρωτεϊνών στην πρόγνωση σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια» από τους Hansen et al. 2002^[84], η οποία ήταν τετραετούς προοπτικής και τυφλή τυχαιοποιημένη, συγκρίθηκαν οι επιδράσεις μίας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (0,6 g / kg / ημέρα) με μια διατροφή συνηθισμένης πρωτεΐνης. Η μελέτη περιελάμβανε 82 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που είχαν και προοδευτική διαβητική νεφροπάθεια [μέση μείωση της ταχύτητας σπειραματικής διήθησης (GFR) 7.1 mL / min / year (95% CI, 5.8 έως 8.5)].

Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, η ομάδα δίαιτας συνηθισμένης πρωτεΐνης κατανάλωσε 1.02 g / kg / ημέρα (95% CI, 0.95 έως 1.10) σε σύγκριση με 0.89 (0.83 έως 0.95) στην ομάδα δίαιτας χαμηλών πρωτεϊνών (P = 0.005). Οι μέσες μειώσεις στην GFR ήταν 3,9 mL / min / έτος (2,7 έως 5,2) στην ομάδα δίαιτας συνηθισμένης πρωτεΐνης και 3,8 (2,8 έως 4,8) στην ομάδα δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Το ESRD ή ο θάνατος εμφανίστηκαν στο 27% των ασθενών σε δίαιτα συνηθισμένης πρωτεΐνης σε σύγκριση με το 10% σε δίαιτα χαμηλών πρωτεϊνών (log-rank test, P = 0,042). Ο σχετικός κίνδυνος του ESRD ή του θανάτου ήταν 0,23 (0,07 έως 0,72) για τους ασθενείς που έλαβαν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες μετά από προσαρμογή στην έναρξη της καρδιαγγειακής νόσου (P = 0,01). Η πίεση του αίματος και ο γλυκαιμικός έλεγχος ήταν συγκρίσιμα στις δύο ομάδες διατροφής κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Τα κύρια αποτελέσματα ήταν η μείωση της GFR και η ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ή θανάτου.

Συμπερασματικά οι ερευνητές^[84] καταλήγουν ότι: Ο μέτριος περιορισμός της διατροφικής πρωτεΐνης βελτιώνει την πρόγνωση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με προοδευτική διαβητική νεφροπάθεια εκτός από την ευεργετική επίδραση της αντι-υπερτασικής θεραπείας.

Παράλληλα έδειξε ότι η μειωμένη πρόσληψη λευκώματος μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης Χρόνιας Νεφρικής Νόσου Τελικού Σταδίου και του θανάτου.

Η μετά ανάλυση 13 μελετών των Suckling et al. 2010^[85] κατέληξε ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ο περιορισμός του άλατος μειώνει την αρτηριακή πίεση κατά -7,11/-3,13 mmHg. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο περιορισμός του άλατος μειώνει την αρτηριακή πίεση κατά -6,90/-2,87 mmHg και ότι όλοι οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να περιορίζουν την πρόσληψη άλατος τουλάχιστον <5-6 γραμμάρια/ημέρα.

Στη παλαιά μελέτη “Effects of low-protein diets on protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus patients with early nephropathy” των Brodsky et al. 1992 συμπεραίνουν ότι είναι αβέβαιο εάν ο περιορισμός του λευκώματος στη δίαιτα επιβραδύνει τη μακροχρόνια την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας και ότι υπάρχει κίνδυνος υποθρεψίας στους διαβητικούς, καθώς και προβλήματα συμμόρφωσης.

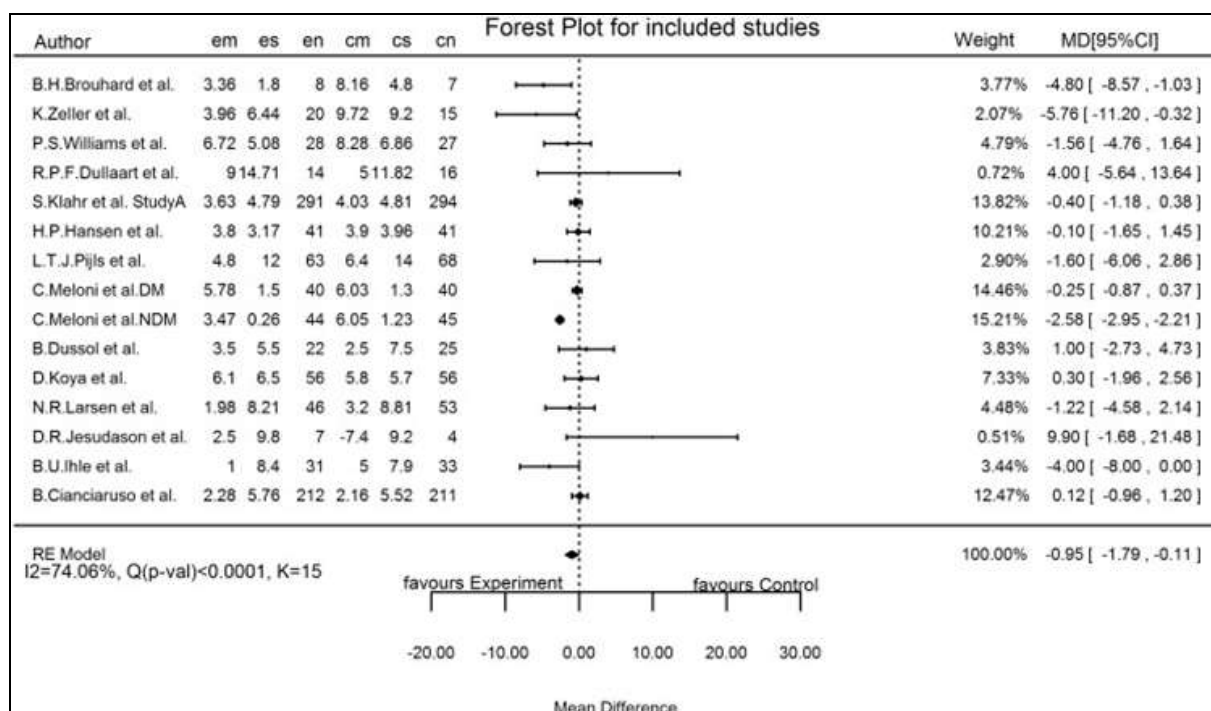
Με μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση οι Piccoli et al. 2016^[87] στην έρευνα τους με τίτλο: Low-Protein Diets in Diabetic Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: Are They Feasible and Worth the Effort?, παραθέτουν νεότερα δεδομένα για την διαιτητική προσέγγιση. Η έρευνα περιλάμβανε 149 διαβητικούς και 300 μη-διαβητικούς ασθενείς που ακολούθησαν μια LPD, με εξατομικευμένη προσέγγιση που αποσκοπούσε σε μέτριο περιορισμό πρωτεϊνών (0,6 g / ημέρα). Η ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τον Kaplan-Meier και ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών με το μοντέλο Cox. Οι διαβητικοί έναντι των μη διαβητικών ασθενών ήταν παρόμοιας ηλικίας (μέση ηλικία 70 ετών) και τα επίπεδα κρεατινίνης κατά την έναρξη της δίαιτας ήσαν 2,78 mg / dL έναντι 2,80 mg / dL. Υπήρξε υψηλότερος επιπολασμός νεφρικής πρωτεϊνουρίας σε διαβητικούς ασθενείς (27,52% έναντι 13,67%, $p = 0,002$) καθώς και συννοσηρότητα (διάμεσος δείκτης Charlson 8 έναντι 6 $p = 0,002$). Η επιβίωση των ασθενών ήταν χαμηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς, αλλά οι διαφορές κατέστησαν εφικτές, λαμβάνοντας υπόψη μόνο περιπτώσεις με δείκτη Charlson > 7, το μόνο σχετικό ομοιογενές στοιχείο στην ανάλυση Cox. Η επιβίωση χωρίς αιμοκάθαρση ήταν επωφελής για τη ρύθμιση της καλής συμμόρφωσης (τύπος Mitch: 0,47 g / kg / ημέρα και στις δύο ομάδες): περίπου το 50% των περιπτώσεων παρέμεινε χωρίς διαπίδυση δύο χρόνια μετά την πρώτη εύρεση του e-GFR (ρυθμός διήθησης <15 mL / min) και 1 χρόνο μετά την επίτευξη του e-GFR <10 mL / min. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η υψηλότερη πρωτεϊνουρία συσχετίστηκε με τη θνησιμότητα και την έναρξη της αιμοκάθαρσης.

Συμπερασματικά, οι μετρίως περιορισμένες LPD επιτρέπουν παρόμοια αποτελέσματα σε διαβητικούς και μη-διαβητικούς ασθενείς με παρόμοια συννοσηρότητα.

Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης “περιορισμός της πρωτεϊνικής δίαιτας επιβραδύνει την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου στους μη διαβητικούς και στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 1, αλλά όχι στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2: μια μετα-ανάλυση των τυχαίων ελεγχόμενων δοκιμασιών με τη χρήση του ρυθμού διηθήσεως διηθήσεως ως υποκατάστατου” που δημοσιεύτηκε το 2015 από τους Rughooruth et al.^[88], υποδεικνύουν ότι ο περιορισμός της διατροφής με πρωτεΐνη επιβραδύνει την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου σε μη διαβητικούς και σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1, αλλά όχι σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.

Η μετα-ανάλυση^[88] περιλαμβάνει μελέτες σχετικά με την επίδραση του περιορισμού της πρωτεϊνικής δίαιτας στον ρυθμό περιστροφικής διήθησης (GFR) στην χρόνια νόσου του νεφρού (CKD) ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Εξετάστηκαν 15 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των 1965 ατόμων. Το συγκεντρωτικό μέγεθος επίδρασης, όπως εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων, για όλες τις 15 μελέτες ήταν -0,95 ml / min / 1,73 m² / έτος (95% CI: -1,79, -0,11), με σημαντική τιμή p 0,03. Η εκτίμηση του συνδυασμένου αποτελέσματος για τις μελέτες με διαβήτη μη διαβητικούς και τύπου 1 ήταν -1,50 ml / min / 1,73 m² / έτος (95% CI: -2,73, -0,26) με τιμή p 0,02. Η εκτίμηση αποτελέσματος για τη διαβητική ομάδα τύπου 2 ήταν -0,17 ml / min / 1,73 m² / έτος (95% CI: -1,88, 1,55) με τιμή p 0,85. Υπήρξε σημαντική ετερογένεια σε όλες τις μελέτες που περιελήφθησαν (I² = 74%, τιμή p για Q <0,0001), εξηγείται από μεγάλες διακυμάνσεις στο ποσοστό των ατόμων με διαβήτη τύπου 2, τον αριθμό των υποκειμένων και το συνολικό επίπεδο συμμόρφωσης με τη διατροφή που συνταγογραφήθηκε.

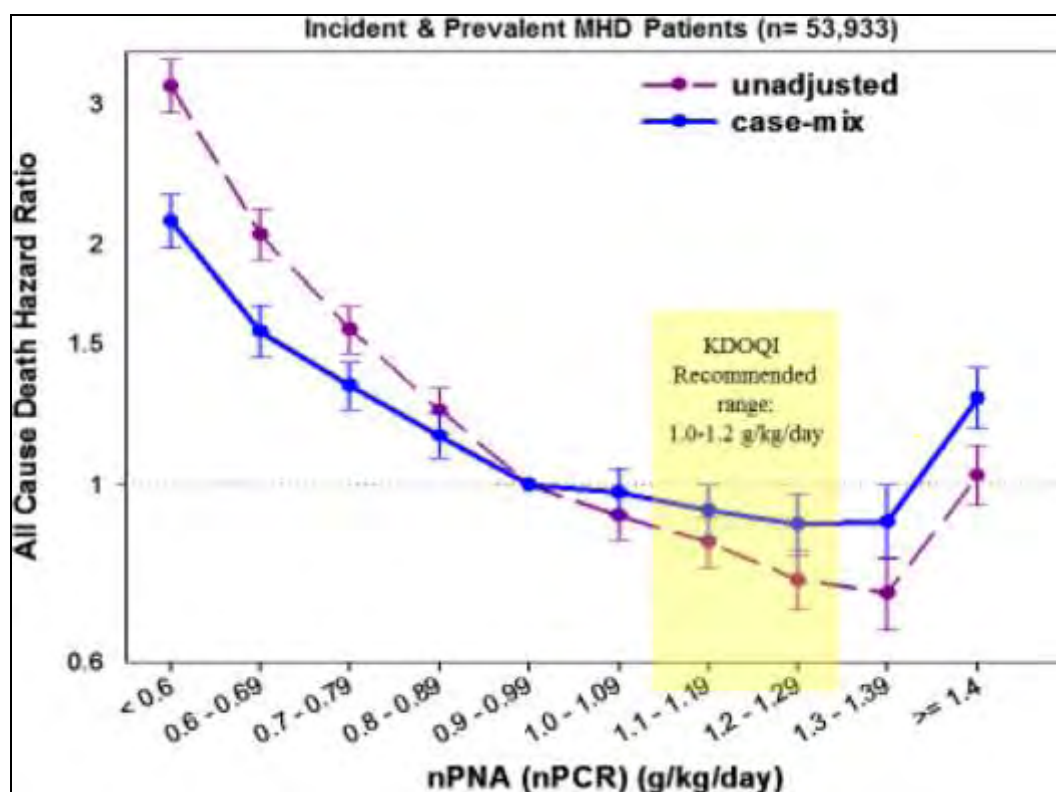
Στην εικόνα 9, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα ευρήματα της μεταανάλυσης όπου: **em**, mean decline in experimental group; **es**, standard deviation in experimental group; **en**, number of subjects in experimental group; **cm**, mean decline in control group; **cs**, standard deviation in control group; **cn**, number of subjects in control group, και MD, mean difference; I², variability due to heterogeneity; Q, chi-square test; K, number of included studies.



Εικόνα 9. Συγκεντρωτικός πίνακας των αποτελεσμάτων των μελετών της μεταανάλυσης των Rughooruth et al. 2015^[88]

Σύμφωνα με μεταανάλυση που δημοσιεύτηκε από τους Nezu et al. 2013^[89], η χαμηλή σε πρωτεΐνη δίαιτα βελτιώνει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης στατιστικώς σημαντικά, σε άτομα με διαβητική νεφροπάθεια. Συγκεκριμένα σε 13 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με 779 άτομα με διαβητική νεφροπάθεια, η ομάδα που ακολούθησε δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη (0,6-0,8 g/Kg σωματικού βάρους) είχε βελτίωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά 5,82 ml/min/1,73 m², σε σχέση με την άλλη ομάδα που λάμβανε πρωτεΐνη 1-1,6 g/Kg. Οι ανάγκες αλλάζουν όταν ο ασθενής τεθεί σε νεφρική υποκατάσταση. Το όριο των 60 ετών χρησιμοποιείται για να διαχωρίσει δύο μεγάλες ομάδες με λίγο διαφορετικές ανάγκες. Συγκεκριμένα οι ενεργειακές ανάγκες έχουν υπολογιστεί στις 35 Kcal/Kg τόσο στην αιμοκάθαρση, όσο και στην περιτοναϊκή διήθηση, για άτομα κάτω των 60 ετών, ενώ για μεγαλύτερους ασθενείς η πρόσληψη 30 Kcal/Kg είναι επαρκής. Συμπερασματικά, η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες συσχετίστηκε σημαντικά με τη βελτίωση της διαβητικής νεφροπάθειας. Οι δυσμενείς επιδράσεις της διαίτας όπως η επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου και του υποσιτισμού δεν ήταν εμφανείς.

Στην ανασκόπηση τους αναφορικά με τις διαιτητικούς περιορισμούς οι Kalantar-Zadeh et al. 2015^[90] καταλήγουν ότι πληθώρα ερευνών^[91, 92, 93] ερευνούν το κατά πόσο μια υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών της τάξης των 1,2-1,4 g / kg / ημέρα είναι χρήσιμη ή όχι, και έχουν προτείνει ανώτερα αποτελέσματα νοσηλείας και επιβίωσης, αν και δεν έχει υπάρξει ποτέ ελεγχόμενη δοκιμή για την επιβεβαίωση αυτών των διαιτητικών στόχων. Σύμφωνα με τους Shinaberger et al. 2006^[91] η καλύτερη επιβίωση σε 53.933 ασθενείς με αιμοκάθαρση επιτεύχθηκε όταν η nPCR ήταν στην περιοχή 1.2-1.4 g / kg / ημέρα, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 10.



Εικόνα 10. Συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεΐνης, υπολογιζόμενης από nPCR (nPNA) και της επιβίωσης σε 53.933 ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση^[91].

Μια σημαντική παράμετρος που ασχολούνται πολλές μελέτες είναι η απώλεια πρωτεϊνικής ενέργειας (PEW), η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της μάζας πρωτεϊνών του σώματος και των αποθεμάτων ενέργειας, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας μυών και λίπους και της συστολής της σπλαχνικής πρωτεΐνης. Αποτελεί δε μια υποεκτιμημένη κατάσταση στα πρώιμα έως μέτρια στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD) για τη πρόβλεψη των αρνητικών αποτελεσμάτων^[94]. Στην εκτενή ανασκόπηση και μετα ανάλυση για αυτό το θέμα οι Kovesdy et al. 2013^[94]

παραθέτουν τα δεδομένα που παρουσιάζονται στην εικόνα 11, που παρουσιάζει πρόσφατες μελέτες που εξέτασαν τα αποτελέσματα των LPD και VLPD με συμπληρώματα σε αμινοξέα ή / και κετο-οξέα σε σχέση με τη παλαιότερη μελέτη MDRD^[95]. Όπου: AA, *amino acid*; AGE, *advanced glycation end products*; CKD, *chronic kidney disease*; eGFR, *estimated glomerular filtration rate*; GFR, *glomerular filtration rate*; HPD, *high-protein diet*; LPD, *low-protein diet*; MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*; rhuEPO, *recombinant human erythropoietin*; SLPD, *supplemented low-protein diet*; SVLPD^[94].

Οι ερευνητές^[94] καταλήγουν ότι ο δείκτης PEW αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα των αποτελεσμάτων για ολόκληρο το φάσμα της CKD και συχνά μπορεί να μετριαστεί εξασφαλίζοντας την επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών και ενέργειας στον ασθενή^[96]. Αντίθετα, η ανεξέλεγκτη υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών μπορεί να έχει επιβλαβείς συνέπειες, συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών ανισορροπιών όπως η υπερκαλιαιμία και η υπερφωσφαταιμία και η επιδείνωση του οξειδωτικού στρες, η μεταβολή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η παραγωγή νιτρικού οξειδίου, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η πειραματική υπερδιήθηση και τα ουραιμικά συμπτώματα. Οι διατροφικές παρεμβάσεις για την PEW πρέπει να εξασφαλίζουν τόσο την επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών όσο και ενέργειας, καθώς και να αποφεύγουν τα επιβλαβή αποτελέσματα της υψηλής πρόσληψης πρωτεϊνών. Αυτοί οι φαινομενικά αντιφατικοί στόχοι μπορούν να επιτευχθούν μόνο με ιδιαίτερη προσοχή τόσο στην ποσότητα όσο και στην ποιότητα των προσλαμβανόμενων πρωτεϊνών και στην πρόσληψη άλλων θρεπτικών ουσιών. Οι πιθανές στρατηγικές για την επίτευξη αυτών των στόχων περιλαμβάνουν τη συμπλήρωση της συνηθισμένης (ή χαμηλής) ποσότητας πρωτεΐνης στη διατροφή με απαραίτητα θρεπτικά συστατικά ή συμπληρώματα ειδικά σχεδιασμένα για ασθενείς με CKD και / ή πρόσληψη των επιβλαβών παρενεργειών. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των στρατηγικών για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών θα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές μελέτες^[94].

Στο ίδιο μήκος κύματος και άλλες έρευνες^[87] που εξέτασαν σύστημα δίαιτας πολλαπλών επιλογών, που στοχεύει σε μέτριο περιορισμό πρωτεϊνών, βρήκαν ότι στους διαβητικούς ασθενείς με CKD θα πρέπει να προσφέρεται η επιλογή των LPDs με μέτριο περιορισμό πρωτεϊνών ώστε να επιβραδυνθεί η ανάγκη για αιμοκάθαρση.

Study	Patients	Intervention	Outcome	Follow-up	Results	Comment
Aparicio et al, 2000	256 with advanced CKD (eGFR: 13.1 ± 4.1)	0.3 g protein, 35 kcal, and 5–7 mg inorganic phosphorus per kg per day supplemented with essential AAs, keto-analogues, calcium carbonate, iron, and multivitamins	Nutritional markers at end of SVLPD; mortality after initiation of dialysis or after transplantation, after discontinuation of SVLPD	Median: 22.5 mo of SVLPD; Median: 54 mo of dialysis	No significant change in serum albumin and BMI; significant decrease in proteinuria. Mortality was not associated with any of the nutritional variables at the end of the SVLPD	Mortality was assessed in observational study that followed intervention with SVLPD. Interventional study was an uncontrolled, single-arm study that assessed the effects of SVLPD on nutritional variables. Only 14 deaths.
Brunori et al, 2007	112 Italian uremic patients without diabetes >70 y of age, GFR 5–7 mL/min	SVLPD (0.3 g protein, 35 kcal, supplemented with keto-analogues, AAs, and vitamins) compared with dialysis	Mortality, hospitalization, and metabolic markers	Median: 26.5 mo	Mortality rate was not different between the 2 groups; hospitalization rate was higher in the dialysis group	Randomized, controlled, open-label multicenter study
Chang et al, 2009	120 patients with CKD stages 3 and 4	LPD for 6 mo followed by LPD + keto-analogues for 6 mo	Slopes of eGFR	12 mo	Slopes improved during the LPD + keto-analogue period compared with the LPD-alone period	Observational study; goals of LPD were not achieved
Chauveau et al, 1999	10 patients with advanced CKD (GFR: 13.2 ± 4.8)	SVLPD (0.3 g protein/kg per day supplemented with AAs and keto-analogues)	Biochemical and anthropometric (DXA) nutritional markers	12 mo	Biochemical markers remained stable; anthropometric markers worsened (decrease in lean body mass and increased fat mass)	Observational study; small number of patients
Chauveau et al, 2003	13 patients with advanced CKD (GFR 15 ± 5)	SVLPD (0.3 g protein/kg per day of protein supplemented with AAs and keto-analogues)	Measured GFR, nutritional status, and body composition (DXA)	24 mo	Stable GFR, albumin, prealbumin, fat mass; lean body mass initially decreased then increased; bone mass decreased significantly	Observational study; small number of patients
Chauveau et al, 2007	220 patients with advanced CKD	SVLPD	Change in proteinuria, measured GFR	24 mo	Significant decrease in proteinuria after SVLPD; slope of GFR improved in patients with ≥50% decrease in proteinuria	Observational study
Chauveau et al, 2009	203 patients with CKD	SVLPD for a mean duration of 33.1 mo	All-cause mortality	10 y of dialysis or after transplantation after SVLPD was discontinued	Mortality rates similar to those of historical controls; mortality was not associated with the duration of SVLPD	Observational study
Di Iorio et al, 2009	32 patients	VLPD compared with LPD	Change in proteinuria and AGE	6 mo in each treatment arm	Significant reduction in proteinuria and in serum AGE level after VLPD	Randomized, controlled crossover study
Jiang et al, 2009	60 patients receiving peritoneal dialysis	LPD compared with SLPD (LPD + keto acids) compared with HPD	Residual renal function and nutritional markers	12 mo	Nutritional status was stable in all 3 groups; residual renal function stable in SLPD group and decreased in the LPD and the HPD groups	Patients had no evidence of protein-energy wasting at the start of the study
Mircescu et al, 2007	53 nondiabetic patients with eGFR <30	SVLPD (0.3 g vegetable proteins/kg per day supplemented with keto-analogues) compared with LPD	Biochemical markers, eGFR, and incidence of renal replacement therapy	48 wk	Decreased retention of uremic waste products and stable nutritional variables with SVLPD; decreased progression of CKD with SVLPD (lower incidence of renal replacement therapy and more favorable slope of eGFR)	Open-label, single-center study. Patients had no evidence of protein-energy wasting at baseline and were selected based on expectation to comply with instructions.
Montes-Delgado et al, 1998	33 patients with CKD	LPD compared with LPD + a low-protein and hypercaloric supplement	Nutritional status and renal function	6 mo	Better nutritional status, better treatment compliance, and less progression of CKD in the supplemented group	Small study; only 22 patients completed the 6 mo of follow-up
Prakash et al, 2004	34 patients with advanced CKD	LPD (0.6 g protein/kg per day) + placebo compared with SVLPD (0.3 g protein/kg per day + keto-analogues)	Changes in GFR and renal and nutritional variables	9 mo	Stable BMI, nutritional variables, and GFR in the SVLPD group and worsening nutritional variables and GFR in the LPD group	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled single-center trial
Teplan et al, 2001	105 patients with creatinine clearance of 22–36 mL/min	LPD + rhuEPO + keto acids compared with LPD + rhuEPO compared with LPD	Progression of CKD and nutritional markers	3 y	The LPD + rhuEPO + keto acids group showed slower progression of CKD and favorable metabolic and nutritional variables	Role of rhuEPO unclear
Zakar, 2001	181 predialysis CKD and 42 dialysis patients	Predialysis: 0.5–0.6 g protein/kg per day + keto acid; dialysis: 1.2 g protein/kg per day + keto acid	Metabolic variables and progression of CKD (1/serum creatinine slopes)	18 mo	Favorable progression of CKD in predialysis patients; improved nutritional variables in both groups	Uncontrolled design

Εικόνα 11. Αποτελεσματικότητα των LPD και VLPD με συμπληρώματα σε αμινοξέα ή / και κετο-οξέα^[94]

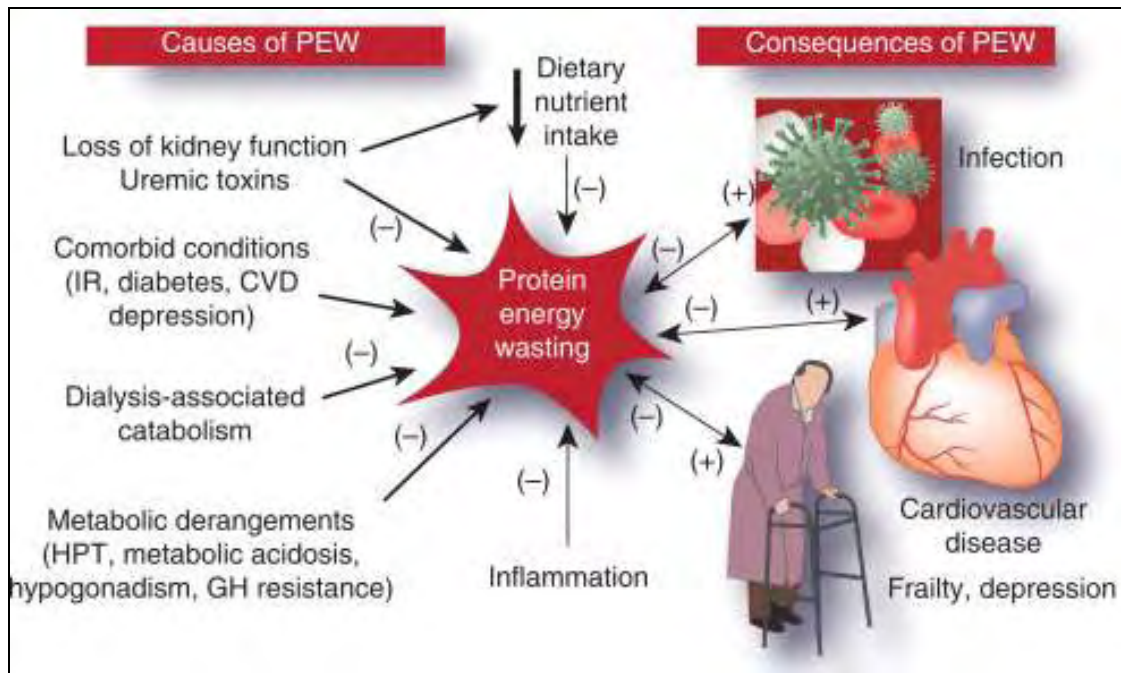
Στη πιο πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Ko et al. 2017^[97], σχολιάζονται τα αντικρουόμενα δεδομένα και οι πιθανοί κίνδυνοι αναφορικά με την LPD σε ασθενείς με CKD. Οι ερευνητές^[97] καταλήγουν ότι παρά την πληθώρα δεδομένων για το οφέλη των LPD προγραμμάτων διατροφής, η νεφροπροστατευτική επίδραση αυτών αμφισβητείτε λόγω αντικρουόμενων αναφορών και ανησυχιών σχετικά με τον υποσιτισμό. Στην πραγματικότητα, αρκετές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης MDRD^[95], έδειξαν αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των LPD και το όφελος τους δεν επιβεβαιώθηκε σε διαβητικούς ασθενείς.

Ο στόχος των LPD για τη συντηρητική διαχείριση της συσσώρευσης προϊόντων πρωτεϊνικών αποβλήτων και την καθυστέρηση της ανάγκης για θεραπεία αιμοκάθαρσης, παρεμποδίστηκε από το φόβο της PEW. Η εφαρμογή των LPD ως κατάλληλου διαιτητικού σχήματος συνιστάται να επιβραδύνει τη μείωση της GFR και την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσέγγισης πολλαπλών κατευθύνσεων, συμπεριλαμβανομένης της διαιτητικής προσέγγισης, ώστε να εξασφαλιστεί το καλύτερο αποτέλεσμα για τους ασθενείς με CKD^[97].

Τέλος, οι Ko et al. 2017^[97], καταλήγουν σε μερικά κύρια συμπεράσματα:

- Η πρόσληψη πρωτεϊνών στη Βόρεια Αμερική και σε άλλες βιομηχανικές χώρες είναι υψηλότερη από τις συνιστώμενες ποσότητες, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με CKD.
- Η LPD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετριάσει τη σπειραματική υπερδιήθηση και την πρωτεϊνουρία, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε επιβράδυνση της εξέλιξης της CKD.
- Η LPD μπορεί να διευκολύνει τη στοχοθετημένη καθυστέρηση στην έναρξη της αιμοκάθαρσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να υιοθετήσει σταδιακή ή μειωμένης συχνότητας αιμοκάθαρση.
- Η προσπάθεια για καλή τήρηση των LPD είναι απαραίτητη για την επίτευξη των στόχων.
- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, θα πρέπει να εξασφαλίζεται η σωστή πρόσληψη πρωτεϊνών ώστε να αποφεύγεται η σπατάλη ενέργειας από πρωτεΐνες (PEW).

Συνοπτικά τα αίτια και η συνέπειες από την PEW παρουσιάζονται στην εικόνα 12^[79].



Εικόνα 12. Το εννοιολογικό μοντέλο για την αιτιολογία και τις συνέπειες της σπατάλης πρωτεϊνικής ενέργειας (PEW) στη χρόνια νεφρική νόσο, τις καρδιαγγειακές παθήσεις (GH, αυξητική ορμόνη. HPT, υπερπαραθυρεοειδισμός; IR, αντίσταση στην ινσουλίνη)^[79].

5.1.1 Αιμοκάθαρση-Πρωτεΐνη-Θνησιμότητα

Οι Park et al. 2017^[98] περάτωσαν μια εκτενή έρευνα για το ουρικό οξύ (SUA), τη πρόσληψη πρωτεϊνών και τη θνησιμότητα σε 4298 ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα ξεκίνησαν αιμοκάθαρση και είχαν μία ή περισσότερες μετρήσεις ουρικού οξέως ορού σε μια σύγχρονη ομάδα αιμοκαθαρούμενων ασθενών σε διάστημα 5 ετών (1 Ιανουαρίου 2007 - 31 Δεκεμβρίου 2011). Εξετάστηκε η πιθανότητα επιβίωσης σύμφωνα με την πρώτη μέτρηση ουρικού οξέως, προσαρμόζοντας για την περίοδο αιμοκάθαρσης και τις μεταβλητές σχετικές με το σύμπλοκο υποσιτισμός-φλεγμονή. Το ουρικό οξύ μπορεί να αποτελέσει δείκτη διατροφής σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό, το χαμηλό και όχι το υψηλό ουρικό οξύ συσχετίζεται με υψηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, ειδικά σε άτομα με χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών^[98].

Παράλληλα βρήκαν ότι η σχέση μεταξύ υψηλών συγκεντρώσεων ουρικού οξέως και καλύτερης διατροφικής κατάστασης μπορεί να εξηγηθεί με τη διαίτα. Οι

διατροφικές παράμετροι συνδέονται στενά μεταξύ τους και οι υψηλές συγκεντρώσεις ουρικού οξέος συνδέονται με την πρόσληψη πρωτεϊνών ή υψηλό nPCR, με μεγαλύτερο BMI και υψηλότερες συγκεντρώσεις αλβουμίνης, κρεατινίνης και φωσφόρου στον ορό^[99, 100, 101, 102]. Η κύρια πηγή ουρικού οξέος είναι πλούσιες σε πουρίνη τρόφιμα, όπως κρέατα, θαλασσινά και λαχανικά πλούσια σε πουρίνη, τα οποία περιέχουν επίσης υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες. Αυτή η στενή σχέση μεταξύ πουρίνης και πρωτεΐνης στα τρόφιμα μπορεί να εξηγήσει το λόγο για τον οποίο το υψηλότερο nPCR διατήρησε μια σημαντική σχέση με υψηλότερες συγκεντρώσεις SUA ακόμη και στο πλήρως προσαρμοσμένο μοντέλο, ενώ πολλές από τις άλλες διατροφικές παραμέτρους έχαναν τη σημασία τους. Ως εκ τούτου, οι συγκεντρώσεις ουρικού οξέος μπορεί να αντικατοπτρίζουν την όρεξη του ασθενούς ή την πρόσληψη πρωτεϊνικής πρωτεΐνης, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη σχέση μεταξύ υψηλότερων συγκεντρώσεων ουρικού οξέος και χαμηλότερης θνησιμότητας^[103].

Σύμφωνα με τους Kang et al. 2017^[104], από τους 144 ασθενείς του δείγματός τους, 53 ασθενείς (27%) πέθαναν κατά τη διάρκεια της δεκαετούς παρακολούθησης. Η κύρια αιτία θανάτου ήταν καρδιαγγειακή νόσο. Η κύρια αιτία του ESRD ήταν σακχαρώδης διαβήτης τόσο στις ομάδες επιζώντων όσο και στις ομάδες που δεν επέζησαν. Η ομάδα των επιζώντων ήταν νεώτερη, είχε υψηλότερο ποσοστό γυναικών ασθενών, υψηλότερη Kt / V και χαμηλότερη CCI σε σύγκριση με την ομάδα που δεν επιβίωσε. Συμπερασματικά, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη ενέργειας και η MIS (βαθμός υποσιτισμού - Malnutrition Inflammation Score) σχετίζονται με θνησιμότητα σε εύρος 10 ετών, σε ασθενείς με ESRD, που κάνουν αιμοκάθαρση. Επομένως, η ενεργειακή πρόσληψη πρέπει να παρακολουθείται τακτικά σε αυτούς τους ασθενείς. Στην ανάλυση παλινδρόμησης Cox, η θνησιμότητα όλων των αιτιών των ασθενών με ESRD στη αιμοκάθαρση συντήρησης συνδέθηκε θετικά με την ηλικία, το αρσενικό φύλο, τον σακχαρώδη διαβήτη, τον δείκτη συννοσηρότητας του Charlson, Kt / V, MIS > 5, την πρόσληψη ενέργειας <25 kcal / kg και την πρόσληψη πρωτεΐνης <0,8 g / kg. Στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών Cox ανάλογου κινδύνου, μετά από προσαρμογή για ηλικία, αρσενικό φύλο, Kt / V, σακχαρώδη διαβήτη και CCI, η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες συνδέθηκε θετικά με MIS > 5 και πρόσληψη ενέργειας <25 kcal / kg σωματικού βάρους. Η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες δεν συσχετίστηκε με πρόσληψη πρωτεϊνών <0,8 g / kg σωματικού βάρους.

Οι Kalim et al. 2016^[105], ερεύνησαν το μονοετές φυσικό ιστορικό καρβαμυλίωσης πρωτεϊνών σε ασθενείς που άρχισαν αιμοδιύλιση συντήρησης και προσδιόρισαν την προγνωστική αξία διαμήκων αλλαγών καρβαμυλίωσης σε σχέση με τη θνησιμότητα. Έτσι, μέτρησαν σειριακές συγκεντρώσεις καρβαμυλιωμένης αλβουμίνης σε επιλεγμένους συμμετέχοντες (122 άτομα) από μια μεγάλη ομάδα περιστατικών αιμοκάθαρσης το 2004-2005 (n=10,044). Η συγκέντρωση καρβαμυλιωμένης αλβουμίνης μετρήθηκε χρησιμοποιώντας πλάσμα που συλλέχθηκε κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης και κάθε επόμενη περίοδο 90 ημερών μέχρι ενός έτους. Η καρβαμυλίωση πρωτεΐνης μειώθηκε με την έναρξη της αιμοκάθαρσης και μια μεγαλύτερη μείωση με την πάροδο του χρόνου συνδέθηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας. Οι αλλαγές στην καρβαμυλαλίωση ήταν σε θέση να προβλέψουν τον κίνδυνο θνησιμότητας των ατόμων πέρα από τις παραδοσιακές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων δεικτών επάρκειας αιμοκάθαρσης και διατροφής^[105].

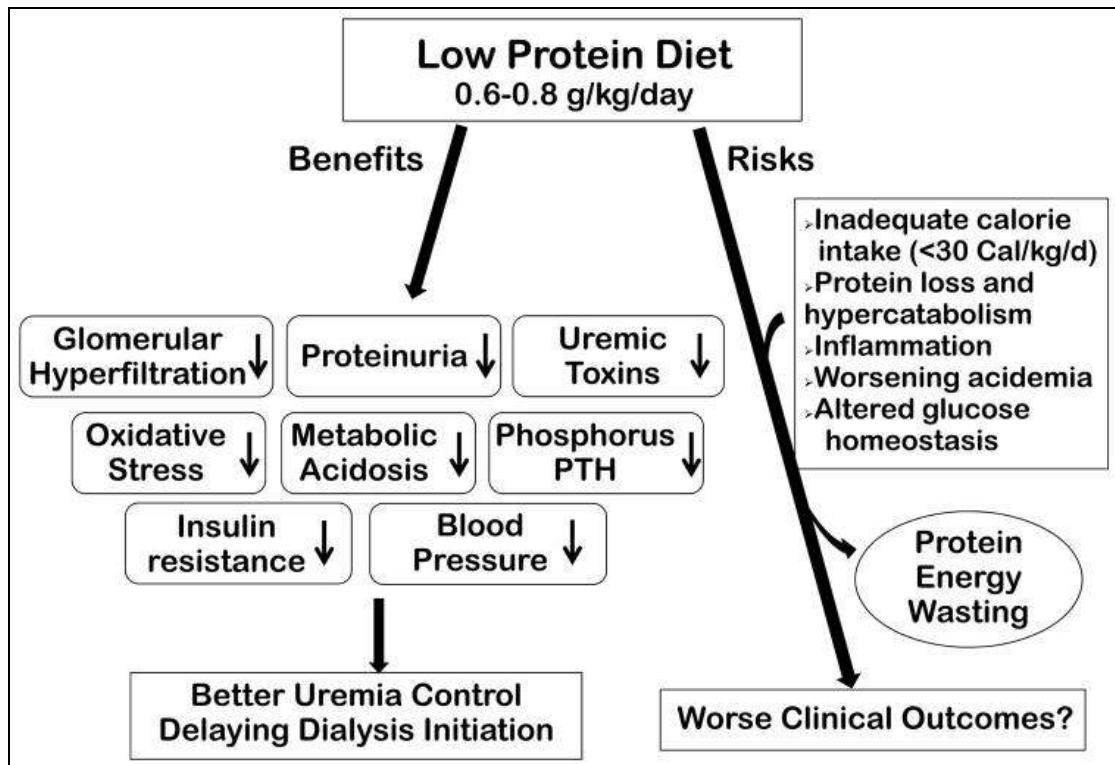
Παράλληλα οι Eriguchi et al. 2017^[106] έλεγξαν μεταξύ των 13.895 ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα και διαπίστωσαν ότι η αύξηση της διόρθωσης της νεφρικής ουρίας κατά τους πρώτους 6 μήνες συνδέθηκε με την αύξηση της αλβουμίνης στον ορό (≥ 3.8 g / dl) και τη χαμηλότερη θνησιμότητα (Ptrend <0.001). συγκριτικά με την ομάδα αναφοράς (μεταβολή κατά 0,1-0,2 g / kg ημερησίως). Οι πιθανότητες και οι λόγοι κινδύνου ήταν 0,53 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,44 έως 0,63) και 1,32 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 1,14 έως 1,54) μεταξύ των ασθενών με μεταβολή <- 0,2 g / kg ημερησίως και 1,62 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 1,35 έως 1,96) και 0,76 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,64 έως 0,90), αντίστοιχα, μεταξύ εκείνων με μεταβολή $\geq 0,5$ g / kg ανά ημέρα. Μέσα σε μια συγκεκριμένη κατηγορία του nPCR χωρίς να ληφθεί υπόψη η κάθαρση της νεφρικής ουρίας, τα υψηλότερα επίπεδα διορθωμένης ως προς την κάθαρση νεφρικής ουρίας nPCR εμφάνισαν σταθερά χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας. Μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνικής πρωτεΐνης που αντιπροσωπεύεται από το nPCR και οι μεταβολές της με την πάροδο του χρόνου εμφανίζονται να σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό και μεγαλύτερη επιβίωση^[106]. Το nPCR μπορεί να υποτιμηθεί όταν δεν λαμβάνεται υπόψη η κάθαρση της νεφρικής ουρίας. Σε σύγκριση με το συμβατικό nPCR, η διορθωμένη με νεφρική ουρία nPCR μπορεί να είναι ένας καλύτερος δείκτης θνησιμότητας^[106].

5.2 Γενικά Συμπεράσματα Ανασκόπησης

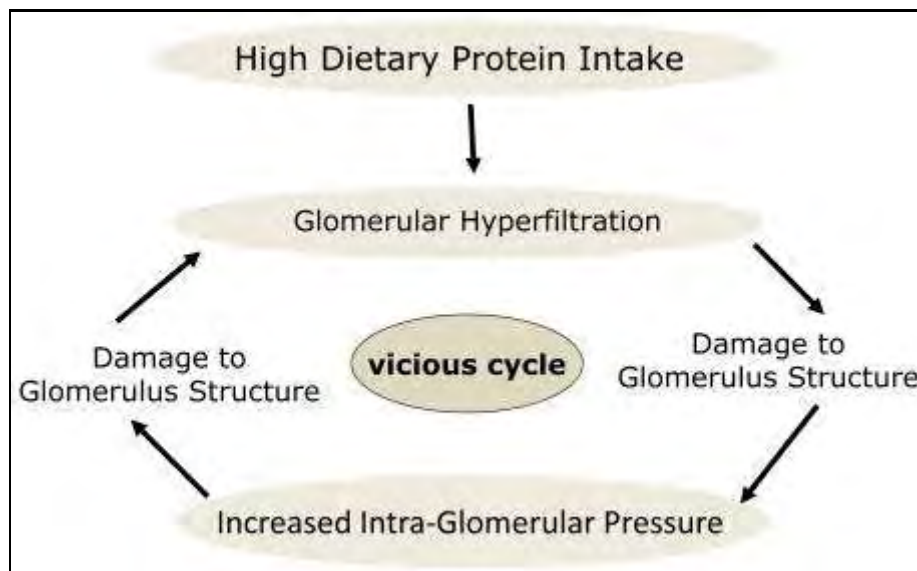
- Ο μέτριος περιορισμός της διατροφικής πρωτεΐνης βελτιώνει την πρόγνωση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με προοδευτική διαβητική νεφροπάθεια εκτός από την ευεργετική επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας.
- Η μειωμένη πρόσληψη λευκώματος μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης Χρόνιας Νεφρικής Νόσου Τελικού Σταδίου και του θανάτου.
- Οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να περιορίζουν την πρόσληψη άλατος τουλάχιστον <5-6 γραμμάρια/ημέρα.
- Οι μετρίως περιορισμένες δίαιτες χαμηλής πρωτεΐνης επιτρέπουν παρόμοια αποτελέσματα σε διαβητικούς και μη-διαβητικούς ασθενείς που παρουσιάζουν παρόμοια συννοσηρότητα.
- Οι ενεργειακές ανάγκες έχουν υπολογιστεί στις 35 Kcal/Kg τόσο στην αιμοκάθαρση, όσο και στην περιτοναϊκή διήθηση, για άτομα κάτω των 60 ετών, ενώ για μεγαλύτερους ασθενείς η πρόσληψη 30 Kcal/Kg είναι επαρκής.
- Η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες συσχετίστηκε σημαντικά με τη βελτίωση της διαβητικής νεφροπάθειας. Οι δυσμενείς επιδράσεις της δίαιτας όπως η επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου και του υποσιτισμού δεν ήταν εμφανείς.
- Πάρα την πληθώρα δεδομένων για το όφελι των LPD προγραμμάτων διατροφής, η νεφροπροστατευτική επίδραση αυτών αμφισβητείτε λόγω αντικρουόμενων αναφορών και ανησυχιών σχετικά με τον υποσιτισμό.
- Στους διαβητικούς ασθενείς με CKD θα πρέπει να προσφέρεται η επιλογή των LPDs με μέτριο περιορισμό πρωτεϊνών ώστε να επιβραδυνθεί η ανάγκη για αιμοκάθαρση.
- Ο δείκτης PEW αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα των αποτελεσμάτων για ολόκληρο το φάσμα της CKD και συχνά μπορεί να μετριάσει εξασφαλίζοντας την επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών και ενέργειας στον ασθενή.

- Οι διαιτητικές παρεμβάσεις για την PEW πρέπει να εξασφαλίζουν τόσο την επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών όσο και ενέργειας, καθώς και να αποφεύγουν τα επιβλαβή αποτελέσματα της υψηλής πρόσληψης πρωτεϊνών.
- Η LPD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετριάσει τη σπειραματική υπερδιήθηση και την πρωτεϊνουρία, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε επιβράδυνση της εξέλιξης της CKD.
- Η LPD μπορεί να διευκολύνει τη στοχοθετημένη καθυστέρηση στην έναρξη της αιμοκάθαρσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να υιοθετήσει σταδιακή ή μειωμένης συχνότητας αιμοκάθαρση.
- Σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό, το χαμηλό και όχι το υψηλό ουρικό οξύ συσχετίζεται με υψηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, ειδικά σε άτομα με χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών.
- Η θνησιμότητα όλων των αιτιών των ασθενών με ESRD στην αιμοκάθαρση συντήρησης συνδέεται θετικά με την ηλικία, το αρσενικό φύλο και τον σακχαρώδη διαβήτη.
- Οι αλλαγές στην καρβαμυλαλίωση ήταν σε θέση να προβλέψουν τον κίνδυνο θνησιμότητας των ατόμων πέρα από τις παραδοσιακές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων δεικτών επάρκειας αιμοκάθαρσης και διατροφής.
- Μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνικής πρωτεΐνης που αντιπροσωπεύεται από το nPCR και οι μεταβολές της με την πάροδο του χρόνου εμφανίζονται να σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό και μεγαλύτερη επιβίωση.

Μερικά βασικά στοιχεία για το διαιτολόγιο ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια και τις δίαιτες χαμηλών πρωτεϊνών σε σχέση με την αυξημένη πρόσληψη προτείνεις συνοψίζονται στις εικόνες 13 και 14 βάση των Ko et al. 2017^[97].



Εικόνα 13. Διάγραμμα του ρόλου της διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες στη διαχείριση της χρόνιας νεφροπάθειας^[97].



Εικόνα 14. Επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών στους νεφρούς^[97].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilkens KG. Medical nutrition therapy for renal disorders. In: Mahan K, Ascott-Stump S, eds. Food, nutrition and diet therapy. 10th ed. Saunders Company, 2000: 833-66.
2. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. (2013). Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Αθήνα.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. 2017.
4. Nam Han Cho, IDF Diabetes Atlas Committee, 8th Edition, ISBN: 978-2-930229-87-4, 2017.
5. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή. "Εθνική Μελέτη Νοσηρότητας και Παραγόντων Κινδύνου" (Ε.ΜΕ.ΝΟ) ,2014.
6. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in USA. Am J Kidney Dis 2012; 59(Suppl 1) A7: e1-e420.
7. Alleyn C, Volkering I, Wolfson J, et al. Occurrence of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes: Importance of age and diabetes duration. Diabetes Met 2010; 27: 532-7.
8. K/DOQI: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39:S1-266, 2002 (suppl)): p. S1266.
9. American Diabetic Association: standards of medical care in diabetes—2008. Diabetes Care 2008; 31(Suppl 1):S12–54.
10. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1992;22(Suppl 1):S5-S19.
11. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consulation. Definotion, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications,1.Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus-Provisional Report of a WHO Consulation. Diabet Med 1998;15:539-53.
12. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994;331:1428-36.
13. Katsilambros N, Tentolouris N. Type 2 diabetes: an overview. In: Textbook of Diabetes. J. Pickup and Gareth Williams (3rd Edn) ed, Blackwell Science, UK, 2002: 4.1-4.19.
14. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes Mellitus, im-paired fasting glucose , atherosclerosis risk factors and prevelance of coronary heart disease. Am J Cardiol 2000; 86:897-902.
15. Cogan MG. Fluid and electrolytes, physiology and pathophysiology. 1st ed Connecticut Appleton and Lange 1991.
16. Levey, A. S., Coresh, J., Greene, T., Stevens, L. A., Zhang, Y. L., Hendriksen, S., et al. (2006). Using standardized serum creatinine values in the modification of

diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 145(4), 247-254.

17. Vander J. A., Sherman, J., Luciano D., & Τσακόπουλος, Μ. (2001). Φυσιολογία του Ανθρώπου - Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού. Τόμος II (8η έκδοση): Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.
18. Cockcroft, D. W., & Gault, M. H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1), 31-41
19. Brady H, Brenner B, Lieberthal W. Acute renal failure. In Barry M Brenner (ed). *The Kidney*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, 1200-52.
20. Schrier RW. *Manual of Nephrology - Diagnosis and Therapy*. 3rd ed Little Brown, 1990.
21. Kopple JD. Renal disorders and nutrition. In: *Modern nutrition in health and disease*.
22. Brenner B.M., Stein J.H.(eds): *Acute Renal Failure (Contemporary Issues in Nephrology, Vol 6)*, Churchill Livinstone. New York, 1980.
23. Stephen McPhee, Χαράλαμπος Μουτσόπουλος.Παθολογική Φυσιολογία.Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας,2000
24. Guyton & Hall, Ιατρική Φυσιολογία, Πρώτος τόμος.9 έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνος
25. Replacement of renal function by dialysis.Third edition, edited by John F. Maher.Kluwer Academic Publishers, 1989.
26. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): S14-80
27. *Diabetic Med* 1998;15 900-915.A Comparison Of Diabetes Management In A Federal Prison With The National Standards Of Care PUBLISHED BY THE ADA IN 1998
28. Orchard T, Dorman J, Maser R, Becker D, Drash A, Ellis D et al. Prevalence of Complications in IDDM by Sex and Duration: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes*. 1990;39(9):1116-1124.
29. Evans TC, Capell P. Diabetic nephropathy. *Clin Diabetes* 2000;18
30. Molitch ME DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW; American Diabetes Association Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;26S94-S98
31. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, Grimm R, Liu J, Louis T, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jan;45 (1 Suppl 1):A5-7, S1-280.
32. Cooper M, Jandeleit-Dahm K, Thomas M. Targets to retard the progression of diabetic nephropathy. *Kidney International*. 2005;68(4):1439-1445.
33. Price et al. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy *J Am Soc Nephrol* 1999;10 (11).23882-233

34. American Diabetes association. Diabetes Complications. In: Diabetes 2001 Vital Statistics, American Diabetes Association ed, Alexandria VA, 2001;43-74
35. Goto A, Brenching K, Raab P et al. Diabetic Nephropathy. N Engl J Med 2002; 347:947-948.
36. NATHAN DM, ROSENBAUM C, PROTASOWICKI VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. Diabetes Care 1987, 10:414-418
37. Brenner BM, Rector FC. The kidney WB Saunders, 1986.
38. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. Am J Kidney Dis. 1999;34(6):973-995.
39. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis. 2000;36(3):646-661.
40. Wilkens KG. Medical nutrition therapy for renal disorders. In: Mahan K, Escott-Stump S, eds. Food, nutrition and diet therapy, 10th ed. Saunders Company, 2000:833-66
41. Krolewski AS, Warram JH. Clinical features and epidemiology of diabetic nephropathy. In: Textbook of Diabetes. J Pickup and GARETH Williams (2nd Edn) ed, Blackwell Science, UK 1997:53.1-53.11.
42. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995
43. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycation end-products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med 1998;318:1315-21.
44. Van Buren PN, Toto R. Current update in the management of diabetic nephropathy. Current Diabetes Reviews 2013;9:62-77
45. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13.
46. Sternlicht H, Bakris G.L. Management of Hypertension in Diabetic Nephropathy: How Low Should We Go? Blood Purif 2016;41:139-143
47. Parving H.-H.; Rossing P. The use of antihypertensive agents in prevention and treatment of diabetic nephropathy Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 3(3):292-300, May 1994
48. Mehler PS, Jeffers BW, Stacy L, Biggerstaff SL, Robert W, Schrier RW: Smoking as a risk factor for nephropathy in non-insulin-dependent diabetics. J Gen Intern Med 13: 842-845, 1998
49. US Renal Data System <https://www.usrds.org/adr.aspx>
50. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998), Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and

- risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 352(9131): 83753.
51. US RENAL DATA SYSTEM. URSDS 2001 Annual Data Report. atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001
 52. Molecular Mechanisms and Treatment Strategies in Diabetic Nephropathy: New Avenues for Calcium Dobesilate-Free Radical Scavenger and Growth Factor Inhibition. Haller H, Ji L, Stahl K, Bertram A, Menne J.
 53. Daugirdas JT, Todd SI, Handbook of Dialysis. Little Brown, 1988.
 54. Jacob V, Marchand PR, Wild G, Brown CB, Moorhead PJ, el Nahas AM. Nutritional profile of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 1995;71:16-22
 55. Halloran PhF, Leung Lui S and Miller LW. Review of Transplantation 1996. In: Cecka JM and Terasaki PI, Eds. Clinical Transplants 1996. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California, 291-319, 1997.
 56. Kasiske BL, Gujjarro C, Massy ZA, Eiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 1996;7:158-165.
 57. Vennegoor M. Practical aspects of dietary management of adult patients with advanced renal disease. *Int Soc Ren Nutr and Metab* April 2000.
 58. Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(suppl 8):49-52
 59. Henry RR. Protein content of the diabetic diet. *Diabetes Care* 1994;17(12):1502-13.
 60. Franz MJ, Bntle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Gang A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S51-61.
 61. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6 Suppl 2): S1-140.
 62. Riobó Serván P, Ortiz Arduán A. Nutrición e insuficiencia renal crónica. *Nutr Hosp* 2012;5(Suppl 1):41-52.
 63. Whitham D. Nutrition for the Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes* 2014;38:344e348.
 64. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 1994;94(5):504-6.
 65. Chandalia M, Gang A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342(19):1392-8.
 66. IOM. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients). Washington D.C.: Institute of Medicine of the National Academies; 2002.

67. Kent PS. Integrating clinical nutrition practice guidelines in chronic kidney disease. *Nutr Clin Pract*. 2005 Apr;20(2):213-7.
68. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jun;35(6):1155-65.
69. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Ruggenenti P, Remuzzi G, Levey AS; AIPRD Study Group. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int*. 2001 Sep;60(3):1131-40.
70. Combarous F, Tetta C, Cellier CC, Wratten ML, Custaud, De Catheu T, Fouque D, David S, Carraro G, Laville M. Albumin loss in on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs*. 2002 Mar;25(3):203-9.
71. Lorenzo Sellares V, Torres Ramírez A. Management of hyperphosphataemia in dialysis patients: role of phosphate binders in the elderly. *Drugs Aging*. 2004;21(3):153-65.
72. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
73. Lindley EJ. Reducing sodium intake in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2009 May-Jun;22(3):260-3. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00570.x.
74. Ζαμπέλας Α. Κλινική διαιτολογία και διατροφή με στοιχεία παθολογίας . Κεφ.15 Μπολέτης ΙΝ, Ψημμένου Ε, Μιχαήλ Σ, Σταματιάδης Δ ,Κωσταντινίδου Ε, Πούλια ΚΑ, Φίλου Θ, Νοσήματα των νεφρών ,Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης ,Αθήνα ,2007;385-436.
75. Glenn M. Chertow. On the design and analysis of multicenter trials in acute renal failure. November 1997 Volume 30, Issue 5, Supplement 4, Pages S96–S101.
76. Kamimura MA, Majchrzak KM, Cuppari L, Pupim LB. Protein and energy depletion in chronic hemodialysis patients: clinical applicability of diagnostic tools. *Nutr Clin Pract*. 2005 Apr;20(2):162-75.
77. Bigogno FG, Fetter RL, Avesani CM. Applicability of subjective global assessment and malnutrition inflammation score in the assessment of nutritional status on chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2014; 36(2): 236-40.
78. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 391-8.
79. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; 84: 1096-107.
80. Koppe L, Fouque D. Nutrition: Intradialytic oral nutrition— the ultimate conviction. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 11-2.

81. Abbott KC1, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, Cruess DF, Kimmel PL. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):597-605.
82. Emdin C, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2015;313(6):603.
83. Tomas B. *Manual of Dietetic Practice*. 3rd Ed. Blackwell Publishing. 2001 UK.
84. Hansen H, Tauber-Lassen E, Jensen B, Parving H. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney International.* 2002;62(1):220-228.
85. Suckling R, He F, MacGregor G. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;.
86. Brodsky I, Robbins D, Hiser E, Fuller S, Fillyaw M, Devlin J. Effects of low-protein diets on protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus patients with early nephropathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1992;75(2):351-357.
87. Piccoli G, Ventrella F, Capizzi I, Vigotti F, Mongilardi E, Grassi G et al. Low-Protein Diets in Diabetic Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: Are They Feasible and Worth the Effort?. *Nutrients.* 2016;8(10):649.
88. Rughooputh M, Zeng R, Yao Y. Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate. *PLOS ONE.* 2015;10(12):e0145505.
89. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2013;3(5):e002934.
90. Kalantar-Zadeh K, Tortorici A, Chen J, Kamgar M, Lau W, Moradi H et al. Dietary Restrictions in Dialysis Patients: Is There Anything Left to Eat?. *Seminars in Dialysis.* 2015;28(2):159-168.
91. Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis.* 2006;48:37-49
92. Kalantar-Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, McAllister CJ, Kopple JD. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with Kt/V greater than 1.20. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation.* 2003;13:15-25.
93. Ravel VA, Molnar MZ, Streja E, Kim JC, Victoroff A, Jing J, Benner D, Norris KC, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Low protein nitrogen appearance as a surrogate of low dietary protein intake is associated with higher all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *The Journal of nutrition.* 2013;143:1084-1092.

94. Kovesdy C, Kopple J, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97(6):1163-1177.
95. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–84
96. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH, Mehrotra R, Raj DS, Sehgal AR, Stenvinkel P, et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:369–84
97. Ko G, Obi Y, Tortorici A, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2017;20(1):77-85.
98. Park C, Obi Y, Streja E, Rhee C, Catabay C, Vaziri N et al. Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017 Oct 1;32(10):1750-1757.
99. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A. et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition* 2015; 31: 138–147
100. Beberashvili I, Erlich A, Azar A. et al. Longitudinal study of serum uric acid, nutritional status, and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1015–1023
101. Xia X, He F, Wu X. et al. Relationship between serum uric acid and all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 257–264
102. Bae E, Cho HJ, Shin N. et al. Lower serum uric acid level predicts mortality in dialysis patients. *Medicine* 2016; 95: e3701
103. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ. et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299–307
104. Kang S, Chang J, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients*. 2017;9(4):399.
105. Kalim S, Trottier C, Wenger J, Wibecan J, Ahmed R, Ankers E et al. Longitudinal Changes in Protein Carbamylation and Mortality Risk after Initiation of Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(10):1809-1816.
106. Eriguchi R, Obi Y, Streja E, Tortorici A, Rhee C, Soohoo M et al. Longitudinal Associations among Renal Urea Clearance–Corrected Normalized Protein Catabolic Rate, Serum Albumin, and Mortality in Patients on Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(7):1109-1117.